

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-519812

(P2001-519812A)

(43)公表日 平成13年10月23日 (2001.10.23)

(51)Int.Cl'
C 07 D 401/14
A 61 K 31/454
A 61 P 1/00
3/10
9/00

識別記号

F I
C 07 D 401/14
A 61 K 31/454
A 61 P 1/00
3/10
9/00

テ-コ-ト[®] (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 137 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平10-542891
(86) (22)出願日 平成10年4月2日(1998.4.2)
(85)翻訳文提出日 平成11年9月29日(1999.9.29)
(86)国際出願番号 PCT/US98/06488
(87)国際公開番号 WO98/44922
(87)国際公開日 平成10年10月15日(1998.10.15)
(31)優先権主張番号 60/042,637
(32)優先日 平成9年4月4日(1997.4.4)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/064,378
(32)優先日 平成9年11月6日(1997.11.6)
(33)優先権主張国 米国(US)

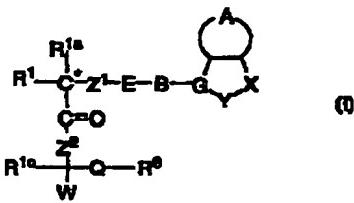
(71)出願人 メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド
アメリカ合衆国、ニュージャージィ
07065, ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー 126
(72)発明者 ヤン, リーフー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065, ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 ソマトスタチン作動薬

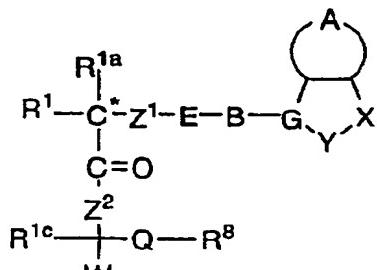
(57)【要約】

本発明は、受容体サブタイプ2に対する高い選択性を有する強力なソマトスタチン作動薬化合物に関する。医薬的に許容される塩と水和物を含む式(I)の化合物が開示されている。該化合物は、糖尿病、癌、先端肥大症、再狭窄、抑鬱、過敏性腸症候群、疼痛および糖尿病性網膜症の治療において有用である。該化合物の多くは経口投与でも活性である。



【特許請求の範囲】

1. 下記式 I によって表される化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物。



I

[式中、

R¹ は、 -C₁₋₁₁アルキル、 -アリール、 アリール (C₁₋₆アルキル) -、 (C₁₋₆シクロアルキル) (C₁₋₆アルキル) -、 (C₁₋₆アルキル) -K- (C₁₋₆アルキル) -、 アリール (C₆～C₆アルキル) -K- (C₁～C₅アルキル) -および (C₁₋₆シクロアルキル) (C₁₋₆アルキル) -K- (C₁₋₆アルキル) -からなる群から選択され；

アルキル部分は、 1～5個のハロゲン基、 S(O)_nR²、 1～3個のOR²基またはC(O)OR²によって置換されていても良く；

アリールは、 未置換あるいは1～3個のC₁₋₆アルキル基、 1～3個のハロゲン基、 1～2個の-OR²基、 メチレンジオキシ、 -S(O)_nR²、 1～2個のCF₃、 -OCF₃もしくはNO₂基、 -N(R²)C(O)(R²)、 -C(O)OR²、 -C(O)N(R²)₂、 1H-テトラゾール-5-イル、 -SO₂N(R²)₂、 -N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されたフェニル、 ナフチル、 ピフェニル、 キノリニル、 イソキノリニル、 インドリル、 アザインドール、 ピリジル、 ベンゾチエニル、 ベンゾフラニル、 チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；

Kは-O-、 -S(O)_n-、 -N(R²)C(O)-、 -C(O)N(R²)-、 -CR²=CR²-および-C≡C-からなる群から選択され；

R^1 は、H および C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

R^1 は、H、 $- (C_{H_2})_n SR^2$ 、 $- (C_{H_2})_n OR^2$ および C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、H、 C_{1-3} アルキル、 $(C_{H_2})_n$ アリールおよび C_{1-3} シクロアルキルからなる群から選択され；2個の R^2 基が存在する場合、それらの基はそれらが結合している原子およ

び何らかの介入原子と一体となって C_{5-8} 環を表すことができ、該環はO、S または NR^{3+} を含んでいても良く； R^{3+} は水素または C_{1-6} アルキルであり；該 C_{1-6} アルキルは OH によって置換されていても良く；

R^2 が C_{1-3} アルキルを表す場合、それは1～5個のハロゲン基、 $S(O)R^2$ 、1～3個の OR^{2+} 基または $C(O)OR^{2+}$ によって置換されていても良く；

R^{2+} は、H および C_{1-3} アルキル (OH によって置換されていても良い) からなる群から選択され；

Z^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ および $-NR^{2+}$ からなる群から選択され；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2+}$ および $-NR^{2+}$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2+} を表す場合、それは R^{1+} 、Q または W と連結して C_{5-8} 環を形成していても良く、該環はO、 $S(O)$ 、もしくは NR^{2+} によって中断されても良く；

R^{2+} は、H、 C_{1-3} アルキル、 $- (C_{H_2})_n$ アリール、 $- (C_{H_2})_n CO_2R$ 、 $- (C_{H_2})_n CON(R^2)_2$ 、 $- (C_{H_2})_n OH$ および $- (C_{H_2})_n OR^2$ からなる群から選択され；

W は、H、 C_{1-3} アルキル、 $- (C_{H_2})_n$ アリール (アリールはフェニル、ビフェニルおよびナフチルから選択される)、 $- (C_{H_2})_n$ ヘテロアリール (ヘテロアリールは、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびピラジニルから選択される)、 $- (C_{H_2})_n C(O)OR^2$ 、 $- (C_{H_2})_n OR^2$ 、 $- (C_{H_2})_n OC(O)R^2$ 、 $- (C_{H_2})_n C(O)R^2$ 、 $- (C_{H_2})_n C(O)(CH_2)_n$ アリール、 $- (C_{H_2})_n N(R_2)C(O)R^2$ 、 $-$

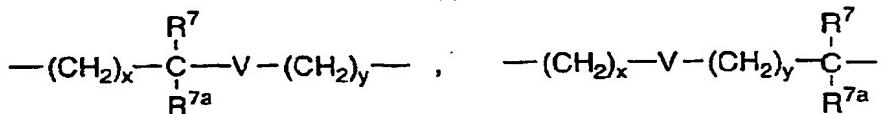
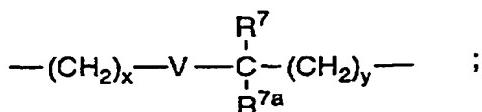
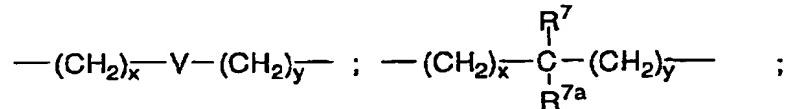
$(\text{CH}_2)_x \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_z$ 、 $-(\text{CH}_2)_x \text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x \text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_z$ 、 $-(\text{CH}_2)_x \text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_z$ 、 $-(\text{CH}_2)_x \text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x \text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_z$ および $-(\text{CH}_2)_x \text{S}(\text{O})_z \text{R}^2$ からなる群から選択され；

上記においてヘテロアリール部分は、ハロゲン、 R^2 、 $\text{N}(\text{R}^2)_z$ もしくは OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(\text{CH}_2)_x$ および $(\text{CH}_2)_x$ は1～2個のC、アルキル、 OH 、 $\text{OC}_1\text{--}_6$ アルキル、 $\text{O}(\text{CH}_2)_z$ -アリール、 $\text{OC}_3\text{--}_7$ シクロアルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_1\text{--}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_z$ -アリール、 $\text{CO}_2\text{C}_3\text{--}_7$ シクロアルキルまたは1～3個のハ

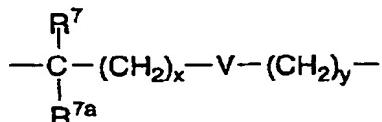
ロゲン基で置換されていても良く；

前記アリール部分はさらに、1～3個のハロゲン、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_z$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $\text{C}_1\text{--}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_z \text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_z$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または1H-テトラゾール-5-イルによって置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択されるものを表し；



および



式中、 x および y は独立に0、1、2、3、4、5または6であり；

V は、 $-\text{N}(\text{R}^{6+})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_z-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ および $-\text{NR}^2\text{CO}-$ からなる群から選択され；

R^{\bullet} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 $R^2C(O)-$ および R^2SO_2- からなる群から選択され；

R' および R^{10} は独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 CF_3 およびアリールからなる群から選択され；

R^6 は、 $-NR^4R^5$ 、 $-N(=NR^9)NR^{10}$ および $-N^+(R^4)$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 $-R^2$ 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2,2$ —トリフルオロエチル、 $3,3,3$ —トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ —シクロプロピルからなる群から選択されるか；

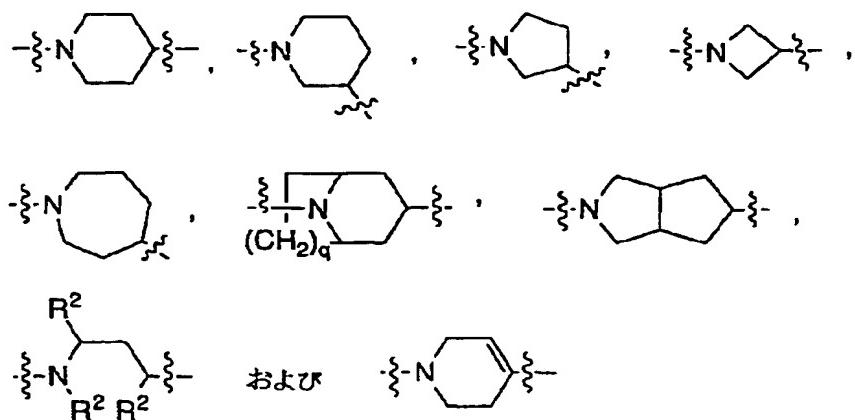
あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $-(CH_2)_n-L-(CH_2)_n-$ を表し；
L. は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2$ または $-N(R^2)-$ であり；d
およびeは独立に1～3であり；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、1～3個の
 C_{1-8} アルキル基、1～7個のハロゲン基、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OOC(O)R^2$ 、 $S(O)_2$ 。

R^2 、 CF_3 、 $OCAF_3$ 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

Eは、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

R^9 および R^{10} は独立にHもしくは C_{1-8} アルキルであるか、または両者が一体となって C_{1-8} 環を表しても良く、該環はO、S(O)₂もしくはNR²によって中断されていても良く；

Bは下記の構造からなる群から選択され；



この場合、C_{1~6}アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(§)

によって、結合箇所が示されており；R²および(CH₂)_nは上記で説明した通りであり；



は、芳香族または非芳香族の5~6員環を表し；

GはN、CHまたはCであり；

Yは、-C(O)-、-SO₂-、-C(OR¹¹)=、-C(SR¹¹)=、-C(NR¹¹)=、-C(R¹¹)₂-または-C(R¹¹)₂-であり；

Xは-N(R¹¹)-、=N-、=N-C(R¹¹)₂-、-O-、-O-C(R¹¹)₂-、-S-、-S-C(R¹¹)₂-またはC(R¹¹)₂-であり；

R¹¹はH、C_{1~C₈}アルキル、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nN(R²)₂、(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、(CH₂)_nヘテロアリール、(CH₂)_nN(R²)SO₂C_{1~C₄}アルキル、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_nC(O)

OR^2 であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらは R^2 、 OR^2 または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く、 p は 0 ~ 3 であり；

A は縮合芳香環もしくは非芳香環であり；該環は 5 ~ 12 個の原子を有し；O、S および N から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；C₁₋₆アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NH-$ テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2R$ から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていても良く；

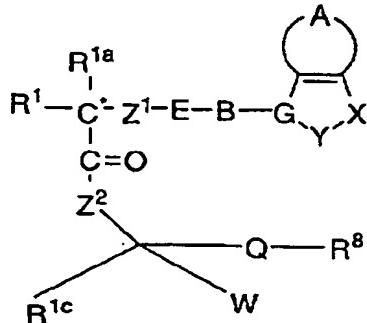
m は 0 ~ 2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。]

2. 下記構造式 I' の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 I'

[式中、

R^1 は、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、アリール、アリール (C_1-C_6 アルキル)、(C_3-C_7 シクロアルキル) (C_1-C_6 アルキル) -、(C_1-C_6 アルキル) -K - (C_1-C_6 アルキル) -、アリール (C_6-C_{10} アルキル) -K - (C_1-C_6 ア

ルキル) - および ($C_1 \sim C_5$ アルキル) ($C_6 \sim C_{10}$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - からなる群から選択され; K は -O-、 -S(O)-、 -N(R²)C(O)-、 -C(O)N(R²)-、 -CR²=CR² - または -C≡C- であり; R² およびアルキルは、 1 ~ 5 個のハロゲン、 S(O)、 R²、 1 ~ 3 個の OR² または C(O)OR² によってさらに置換されていても良く; アリールは、 未置換あるいは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 1 ~ 3 個のハロゲン、 1 ~ 2 個の -OR²、

メチレンジオキシ、 -S(O)、 R²、 1 ~ 2 個の -CF₃、 -OCF₃、 ニトロ、 -N(R²)C(O)(R²)、 -C(O)OR²、 -C(O)N(R²)(R²)、 -1H-テトラゾール-5-イル、 -SO₂N(R²)(R²)、 -N(R²)SO₂、 フェニルまたは -N(R²)SO₂R² によって置換されたフェニル、 ナフチル、 ピフェニル、 キノリニル、 イソキノリニル、 インドリル、 アザインドール、 ピリジル、 ベンゾチエニル、 ベンゾフラニル、 チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され;

R² は、 水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 (CH_2)、 アリールおよび $C_1 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され; 1 個の原子上に 2 個の $C_1 \sim C_5$ アルキル基が存在する場合、 それらの基が一体となって C_3 環を形成ことができ、 該環は酸素、 硫黄または NR³ を含んでいても良く; R³ は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキルであり;

R¹ は、 水素および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され;

R² は、 水素および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され; 該アルキルは水酸基によって置換されていても良く;

R² は、 水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 (CH_2)、 アリール、 -(CH_2)_nCO₂、 R²、 -(CH_2)_nCON(R²)₂、 -(CH_2)_nOH または -(CH_2)_nOR² から選択され;

R¹ は、 水素、 -(CH_2)_nSR²、 -(CH_2)_nOR² および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され;

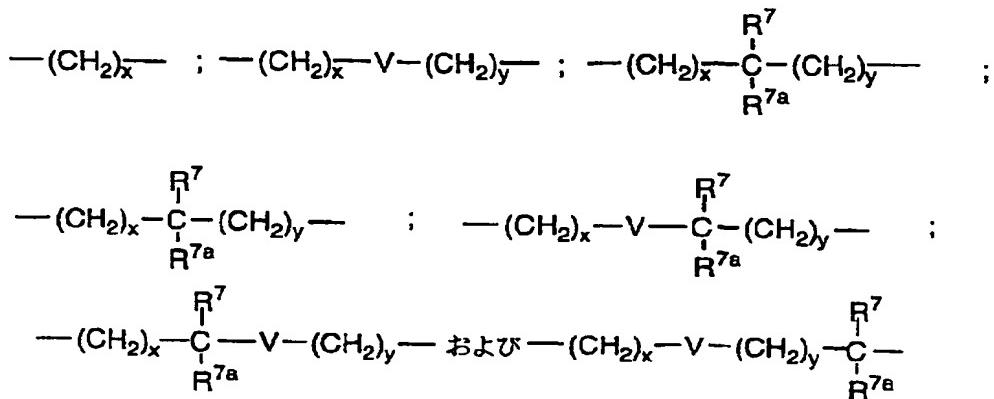
Z^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ および $-NR^{2+}$ からなる群から選択され；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2+}$ および $-NR^{2+}$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2+} を表す場合、それは R^{1+} 、Q および／またはW と連結して C_6 環を形成していても良く、該環は酸素、S(O)、もしくは NR^{2+} によって中断されていても良く；

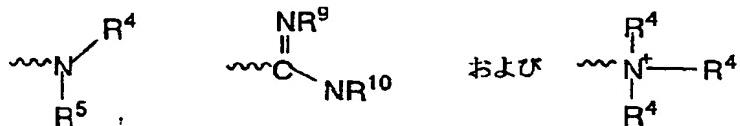
W は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nC(O)$ OR^2 、 $-(CH_2)_nOR^2$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)N(R^2)_2$ 、

$-(CH_2)_nN(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_nR^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)_2$ および O R^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ は $1 \sim 2$ 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、 $1 \sim 3$ 個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、 $1 \sim 3$ 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)_nR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または $1H$ -テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Q は下記の構造からなる群から選択され；



式中、 x および y は独立に 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；
 V は、 $-N(R^6)$ 、 $-S(O)$ 、 $-O-$ 、 $-CONR^2$ および $-NR^2CO-$ からなる群から選択され；
 R^6 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2CO- および R^2SO_2- からなる群から選択され；
 R^7 および R^8 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、トリフルオロメチルおよびアリールからなる群から選択され；
 R^9 は、



からなる群から選択され；

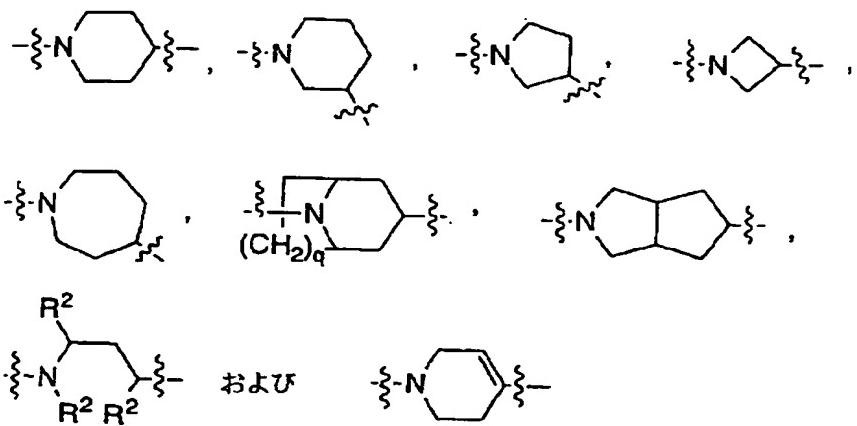
R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、 $3,3,3$ -トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $-(CH_2)_n-L-(CH_2)_n-$ を表すことができ； L は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-N(R^2)_2-$

R^2) - であり ; d および e は独立に 1 ~ 3 であり ; 前記ヘテロアリールおよび R^2 は、 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基、 1 ~ 7 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)R^2$ 、 CF_3 、 $OCAF_3$ 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く ;

E は、 $-SO_2-$ 、 $-COOC(R^2)N-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2))_2$ からなる群から選択され ;

R' および R^{10} は独立に H もしくは C_{1-6} アルキルであるか、または両者が一体となって C_{1-6} 環を表しても良く、該環は、酸素、 $S(O)$ または NR^{20} によって中断されていても良く ;

B は下記の構造からなる群から選択される非環状構造、環状、複素環または二環式複素環からなる群から選択され ;



この場合、 C_{1-6} アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

({ })

によって、結合箇所が示されており ; R^2 および $(CH_2)_q$ は上記で説明した通りであり ;

G は N 、 CH または C = であり ;

Yは、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $-C(R^{11})_2=$ 、 $=N-$ 、 NR^{11} 、 $=NC(O)-$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $C(R^{11})_2$ または $-C(R^{11})_2$ であり；

Xは $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2$ または $C(R^{11})_2$ であり；

R_{11} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_pN(R^2)SO_2C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$ または $-(CH_2)_pC(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらは R^2 、 OR^2 または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く、pは0～3であり；

Aは縮合アリールもしくはヘテロアリール基（該基のうちの1～4個の原子がN、Oおよび/Sのヘテロ原子である）；シクロアルキル；またはヘテロシクロアルキル基（該基のうちの1～3個の原子がヘテロ原子N、Oおよび/Sである）であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は5～10個の原子を有し、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H-テトラゾール-5-イル$ 、 $-S$

$O_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；該環に不齊がある場合、これらの異性体は全て含まれ；

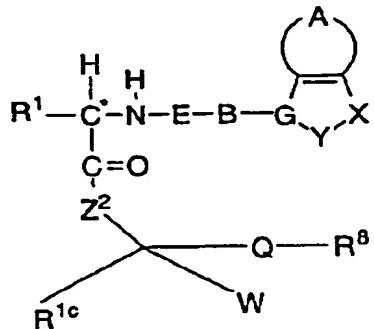
mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

qは0～3の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。]

3. 下記構造式 I b を有する請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 Ib

[式中、

R¹ は、 C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリール、アリール (C₁ ~ C₆ アルキル) 、 (C₁ ~ C₆ シクロアルキル) (C₁ ~ C₆ アルキル) - 、 (C₁ ~ C₆ アルキル) - K - (C₁ ~ C₆ アルキル)

- 、アリール (C₆ ~ C₆ アルキル) - K - (C₁ ~ C₆ アルキル) - および (C₁ ~ C₆ シクロアルキル) (C₁ ~ C₆ アルキル) - K - (C₁ ~ C₆ アルキル) - からなる群から選択され；

K は -O- 、 -S (O)₂ - 、 -N (R²) C (O) - 、 -C (O) N (R²) - 、 -C R² = C R² - および -C ≡ C - からなる群から選択され； R² およびアルキルは、 1 ~ 5 個のハロゲン、 S (O)₂ R² 、 1 ~ 3 個の O R² または C (O) O R² によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；該アリールは、未置換あるいは 1 ~ 3 個の C₁ ~ C₆ アルキル、 1 ~ 3 個のハロゲン、 1 ~ 2 個の -O R² 、メチレンジオキシ、 -S (O)₂ R² 、 1 ~ 2 個の -C F₃ 、 -O C F₃ 、ニトロ、 -N (R²) C (O) (R²) 、 -C (O) O R² 、 -C (O) N (R²) (R²) 、 -1 H - テトラゾ

ール - 5 - イル、 $-SO_2N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニルまたは
 $-N(R^2)SO_2R^2$ によって置換されており；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリールおよ

び $C_1 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；1個の原子上に2個の $C_1 \sim C_8$ アルキル基が存在する場合、それらの基が一体となって C_3 環を形成ことができ、該環は酸素、硫黄または NR^{3+} を含んでいても良く； R^{3+} は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{2+} は、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2+}-$ および $-NR^{2+}$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2+} である場合、それは R^{1+} 、Qおよび/またはWと連結して C_5 環を形成していても良く、該環は酸素、 $S(O)$ 、もしくは NR^{2+} によって中断されていても良く；

R^{2+} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_nCO_2$
 R^2 、 $- (CH_2)_nCON(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nOH$ または $- (CH_2)_nOR^2$ から選択され；

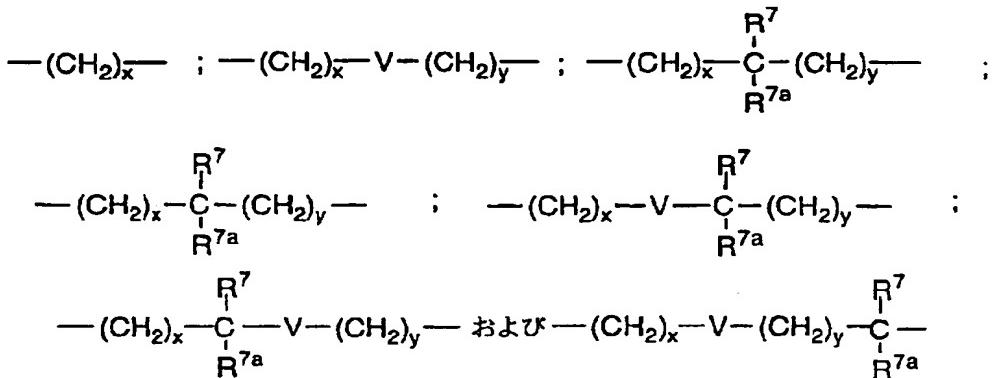
R^{1+} は、水素、 $- (CH_2)_nSR^2$ 、 $- (CH_2)_nOR^2$ および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され；

Wは、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_nC(O)OR^2$ 、 $- (CH_2)_nOR^2$ 、 $- (CH_2)_n$

$O C(O)R^2$ 、 $- (CH_2)_nC(O)R^2$ 、 $- (CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)C(O)R^2$ 、 $- (CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)SO_2R^2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nO C(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)C(O)OR^2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nS(O)R^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チア

ジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)$ 、および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_x$ 、および $(CH_2)_z$ は1～2個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または $1H-テトラゾール-5-イル$ で置換されていても良く；

Q は下記の構造からなる群から選択され；

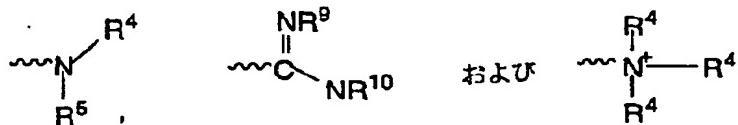


式中、 x および y は独立に0、1、2、3、4、5または6であり； V は、 $-N(R^6)$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-O-$ 、 $-CONR^2$ 、 $-NR^2CO-$ からなる群から選択され；

R^6 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2CO- および R^2SO_2- からなる群から選択され；

R^7 および R^8 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、トリフルオロメチルおよびアリールからなる群から選択され；

R^9 は、



からなる群から選択され；

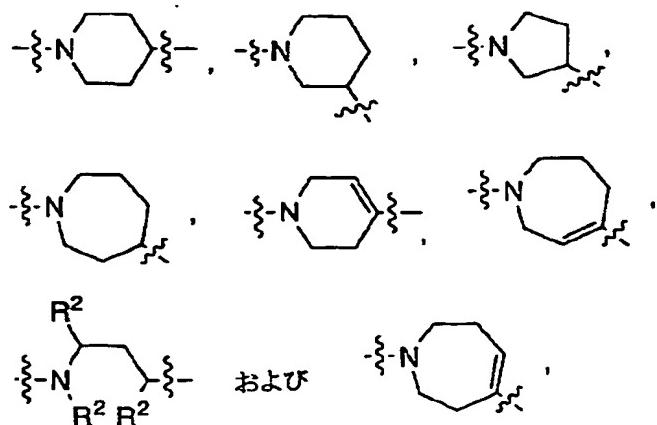
R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C$ ($=NR^2$) $N(R^2)_2$ 、

$-C$ ($=NCN$) $N(R^2)_2$ 、 $-C$ ($=NC(O)R^2$) $N(R^2)_2$ 、 C ($=NSO_2R^2$) $N(R^2)_2$ 、 $-C$ ($=NNO_2$) NR^2 、 ヘテロアリール、 $-C$ ($=O$) $N(R^2)_2$ 、 $-C$ ($=O$) R^2 、 $2, 2$ - トリフルオロエチル、 $3, 3$, 3 - トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $- (CH_2)_n - L.$ ($CH_2)_n -$ を表すことができ； $L.$ は $-C(R^2)_2 -$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ または $-N(R^2)-$ であり； d および e は独立に $1 \sim 3$ であり；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、 $1 \sim 3$ 個の C_{1-6} アルキル基、 $1 \sim 7$ 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OOC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 CF_3 、 $OCAF_3$ 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2$ R^2 またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

E は、 $-SO_2-$ 、 $-COC(R^2)N-$ 、 $-C$ ($=N-CN$) $-$ 、 $-C$ ($=N-NO_2$) $-$ および $-C$ ($=N-SO_2N(R^2)_2$) $-$ からなる群から選択され； R^9 および R^{10} は独立に H もしくは C_{1-6} アルキルであるか、

または両者が一体となって C_{1-6} 環を表しても良く、該環は酸素、 $S(O)_2$ または NR^{2+} によって中断されていても良く；

B は下記の構造からなる群から選択される非環状構造、環状、複素環または二環式複素環からなる群から選択され；



この場合、C₁～C₆アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(3)

によって、結合箇所が示されており；R²および(CH₂)_pは上記で説明した通りであり；

GはN、CHまたはC=であり；

Yは、-C(O)-、-SO₂-、-C(OR¹¹)=、-C(SR¹¹)=、-C(NR¹¹)=、-C(R¹¹)₂=、=N-、NR¹¹、=NC(O)-、-N(R¹¹)C(R¹¹)₂-または-C(R¹¹)₂-であり；

Xは-N(R¹¹)-、=N-、=N-C(R¹¹)₂-、-N(R¹¹)-、-O-、-O-C(R¹¹)₂-、-S-、-S-C(R¹¹)₂-またはC(R¹¹)₂であります；

R¹¹はH、C₁～C₆アルキル、-(CH₂)_pOR²、-(CH₂)_pN(R²)₂、(CH₂)_pN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_pN(R²)C(O)R²、(CH₂)_pヘテロアリール、(CH₂)_pN(R²)SO₂C₁～C₆アルキル、-(CH₂)_pC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_pC(O)OR²であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらはR²、OR²またはN(R²)₂によって置換されていても良く、pは0～3であり；

Aは縮合アリールもしくはヘテロアリール基（該基のうちの1～4個の原子がN、Oおよび/SまたはSのヘテロ原子である）；シクロアルキル；またはヘテロシクロアルキル基（該基のうちの1～3個の原子がヘテロ原子N、Oおよび/SまたはSである）であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は5～10個の原子を有し、1～3個のC₁～C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、

メチレンジオキシ、-S(O)_mR²、-CF_n、-OCF_n、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、N(R²)C(O)N(R²)または-N(R²)SO₂R²で置換されていても良く；該環に不斉がある場合、それらの異性体は全て含まれ；

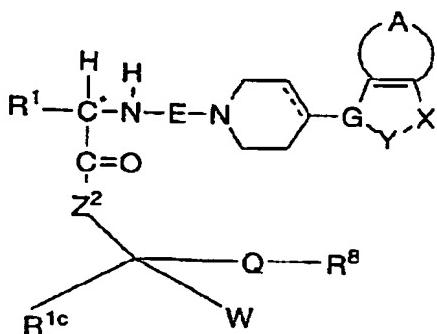
mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

qは0～3の整数であり；

tは0～3の整数である。】

4. 下記式 Ic で表される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 Ic

[式中、

R¹は、C₁～C₆アルキル、アリール、アリール(C₁～C₆アルキル)、(C

, ~ C, シクロアルキル) (C, ~ C, アルキル) - 、 (C, ~ C, アルキル) - K -
 (C, ~ C, アルキル) - 、 アリール (C, ~ C, アルキル) - K - (C, ~ C, アル
 キル) - および (C, ~ C, シクロアルキル) (C, ~ C, アルキル) - K - (C,
 ~ C, アルキル) - からなる群から選択され ; K は -O- 、 -S(O), - 、 -N
 (R²) C(O) - 、 -C(O) N(R²) - 、 -CR²=CR² - または -C≡C
 - であり ; R² およびアルキルは、 1 ~ 5 個のハロゲン、 S(O), R² 、 1 ~ 3
 個の OR² または C(O) OR² によってさらに置換されていても良く ; アリー
 ルは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インド
 リル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアソリ
 ルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され ; 該アリールは、未置換あ
 るいは 1 ~ 3 個の C, ~ C, アルキル、 1 ~ 3 個のハロゲン、 1 ~ 2 個の -OR²
 、メチレンジオキシ、 -S(O), R² 、 1 ~ 2 個の -CF₃ 、 -OCF₃ 、ニトロ
 、 -N(R²) C(O)(R²) 、 -C(O) OR² 、 -C(O) N(R²)(R²) 、
) 、 -1H-テトラゾール-5-イル、 -SO₂N(R²)(R²) 、

-N(R²) SO₂ フェニルまたは -N(R²) SO₂R² によって置換されており
 ;

R² は、水素、 C, ~ C, アルキル、 (CH₂) , アリールおよび C, ~ C, シクロ
 アルキルからなる群から選択され ; 1 個の原子上に 2 個の C, ~ C, アルキル基が
 存在する場合、それらの基が一体となって C, ~ C, 環を形成ことができ、該環は
 酸素、硫黄または NR³ を含んでいても良く ; R³ は水素または水酸基によって
 置換されていても良い C, ~ C, アルキルであり ;

R² は、水素および C, ~ C, アルキルからなる群から選択され ; 該アルキルは
 水酸基によって置換されていても良く ;

Z² は、 -O- 、 -CH₂- 、 -CHR²- および -NR²- からなる群から選択
 され ; Z² が NR² である場合、それは R¹ 、 Q および / または W と連結して C,
 - 環を形成していても良く ; 該環は酸素、 S(O) または NR² によって中断
 されていても良く ;

R² は、水素、 C, ~ C, アルキル、 (CH₂) , アリール、 - (CH₂) , CO₂

R^2 、 $- (CH_2)_n CO N (R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n OH$ または $- (CH_2)_n OR^2$

から選択され；

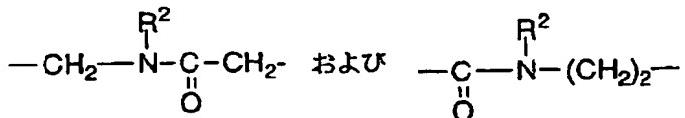
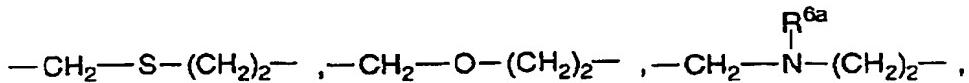
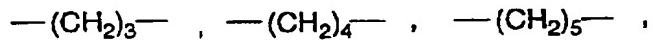
R^1 は、水素、 $- (CH_2)_n SR^2$ 、 $- (CH_2)_n OR^2$

および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

W は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C(O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n OR^2$ 、 $- (CH_2)_n OC(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O) (CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) SO_2 R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n OC(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) SO_2 N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n S(O) R^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ は 1 ~ 2 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、1 ~ 3 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または 1 H - テトラゾール - 5 - イルで置換

されていても良く；

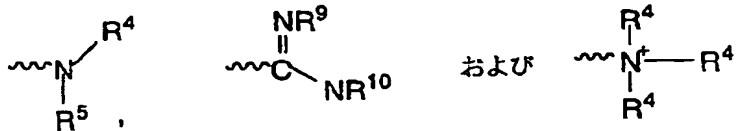
Q は下記の構造からなる群から選択され；



R^6 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $R^2 CO-$ および $R^2 SO_2-$ からなる

群から選択され；

R^4 は、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、 ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、 $3,3,3$ -トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ シクロプロピルからなる群から選択

されるか；あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $- (CH_2)_d - L_n (CH_2)_e -$ を表すことができ； L_n は $-C(R^2)_2 -$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ または $-N(R^2)-$ であり； d および e は独立に 1～3 であり；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、 1～3 個の C_{1-6} アルキル基、 1～7 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OOC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

R^5 および R^{10} は独立に H、 C_{1-6} アルキルであるか、あるいは両者が一体となって C_{3-6} の環を形成していても良く；該環は、酸素、 $S(O)_2$ または NR^{2+} によって中断されていても良く；

G は N、 CH または $-C=$ であり；

Y は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $-C(R^{11})_2=$ 、 $=N-$ 、 NR^{11} 、 $=NC(O)-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ または $-C(R^{11})_2-$ であり；

X は $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$
 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ または $C(R^{11})_2$ で
 あり；

R^{11} は H 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-(CH_2)_nOR^2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、
 $(CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_2$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_nN(R^2)SO_2C_1 \sim C_4$ アルキル、
 $-(CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ または $-(CH_2)_nC(O)OR^2$ であり；ヘ
 テロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリア
 ゾールであり、それらは R^2 、 OR^2 または $N(R^2)_2$ によって置換されていても
 良く、p は 0 ~ 3 であり；

A は、縮合ベンゼン、シクロヘキサン、シクロ pentan、シクロヘプタン、ピ
 ロリジン、ピロール、ピペリジン、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、チオ
 フェン、チオラン、チアゾールまたはオキサゾールであり；該環は、1 ~ 3 個の
 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、ハログン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S$
 $(O)_nR^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C$
 $(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、

$-1H$ - テトラゾール - 5 - イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フエ
 ニルまたは $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；該環に不齊がある場
 合、それらの異性体は全て含まれ；

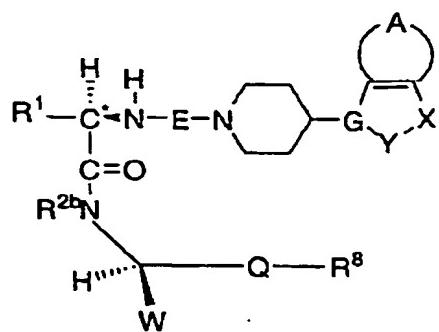
m は 0 ~ 2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。]

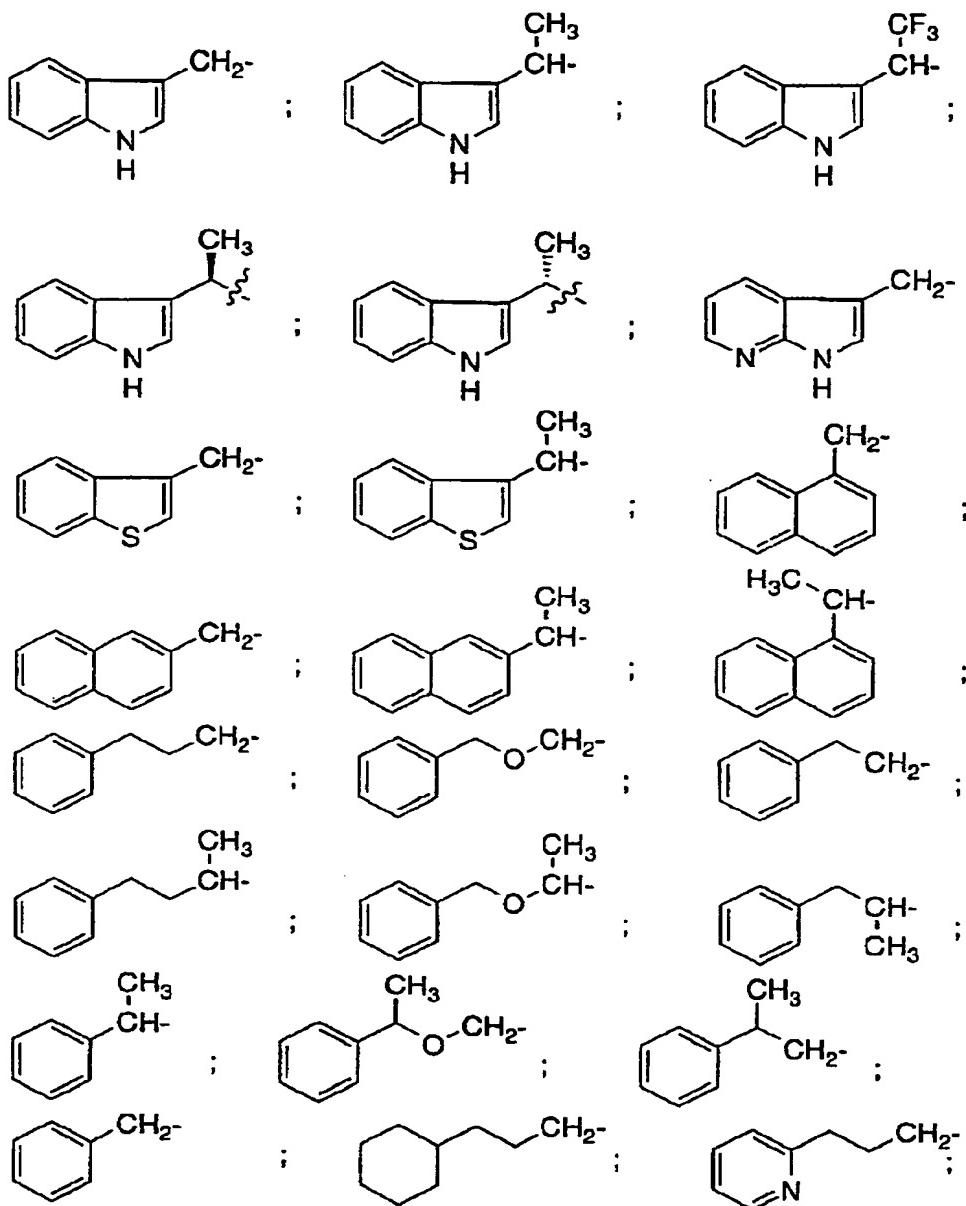
5. 下記式 I d の構造を有する請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医
 薬的に許容される塩または水和物。

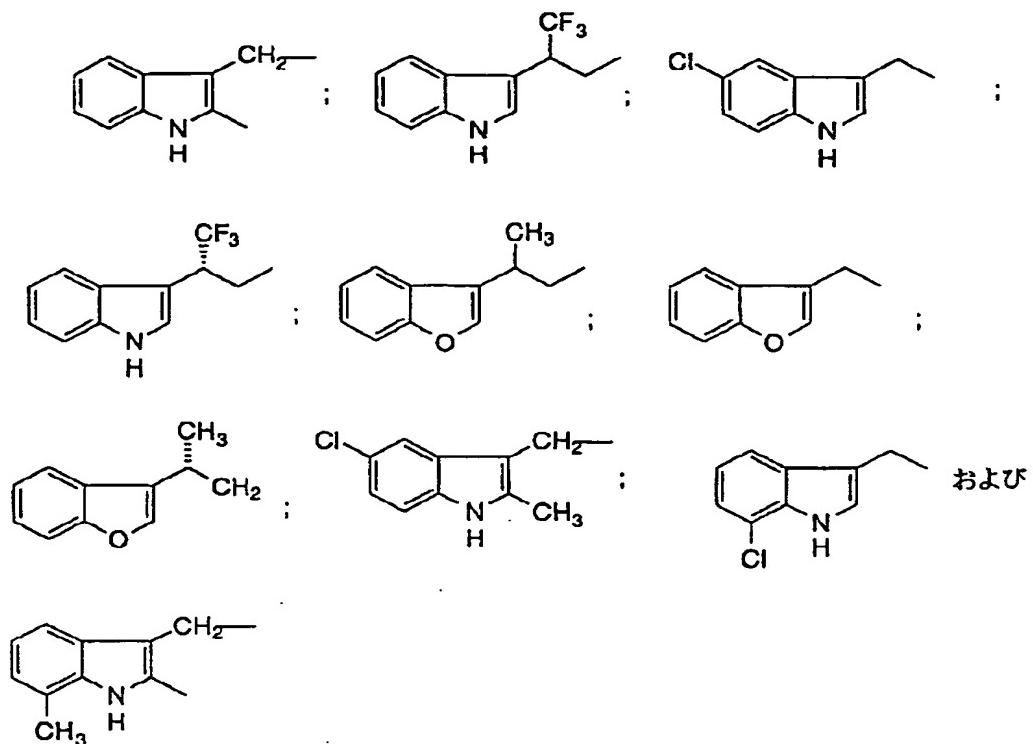


式 Id

[式中、

R¹は、下記の構造からなる群から選択され





上記アリールは、未置換あるいは1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O-R²、メチレンジオキシ、-S(O)-R²、1～2個の-C(F)₃、-OC(F)₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されていても良く；

R²は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル、イソブチル、 τ -ブチルから選択され；

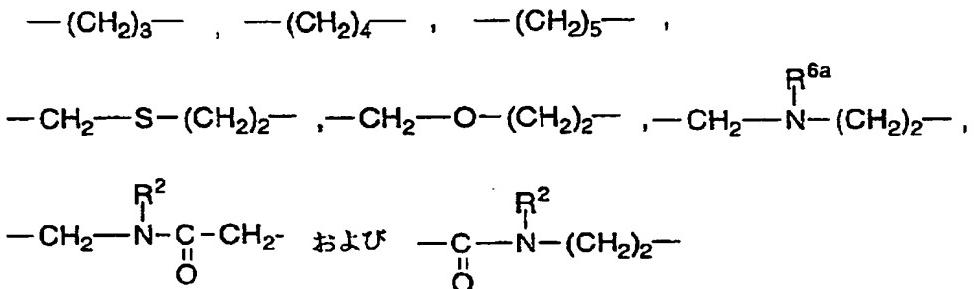
R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nCO_2$ R^2 、 $-(CH_2)_nCON(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nOH$ または $-(CH_2)_nOR^2$ から選択され；

Wは、水素、C₁～C₈アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)OR²、-(CH₂)_nOC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)N(

R^2)₂、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) SO_2 R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n O C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) SO_2 N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n S(O) R^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ は1～2個のC₁～C₄アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、1～

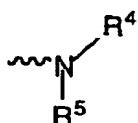
3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、C₁～C₄アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、CF₃または1H-テトラゾール-5-イアルで置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択され；



R^6 は、水素またはC₁～C₄アルキル、 R^2CO- および R^2SO_2- からなる群から選択され；

R^5 は下記のものであり；



R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、2，2

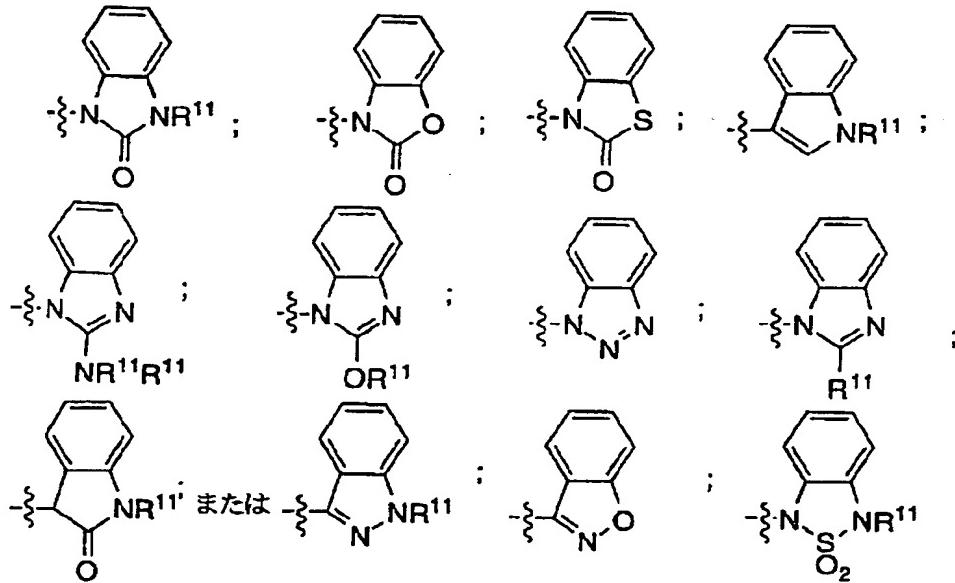
, 2-トリフルオロエチル、3, 3,

3-トリフルオロプロピルおよび (C_2H_5)₂シクロプロピルからなる群から選択され；該ヘテロアリールは、ピリジルまたはイミダゾリルであり；

Eは、-CO-、-C(=N-CN)-および-SO₂-からなる群から選択され；



は、



であり；

上記芳香環は、1～3個のC₁～C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、-

CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、N(R²)C(O)N(R²)または-N(R²)

SO_2R^2 で置換されていても良く；

R^{11} は H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらは R^2 、 OR^2 または $\text{N}(\text{R}^2)_2$ によって置換されていても良く、 p は 0 ~ 3 であり；

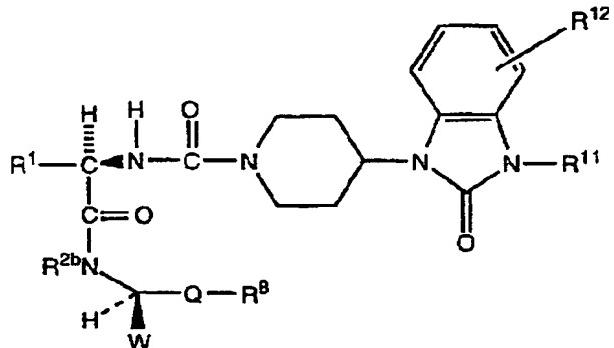
m は 0 ~ 2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。]

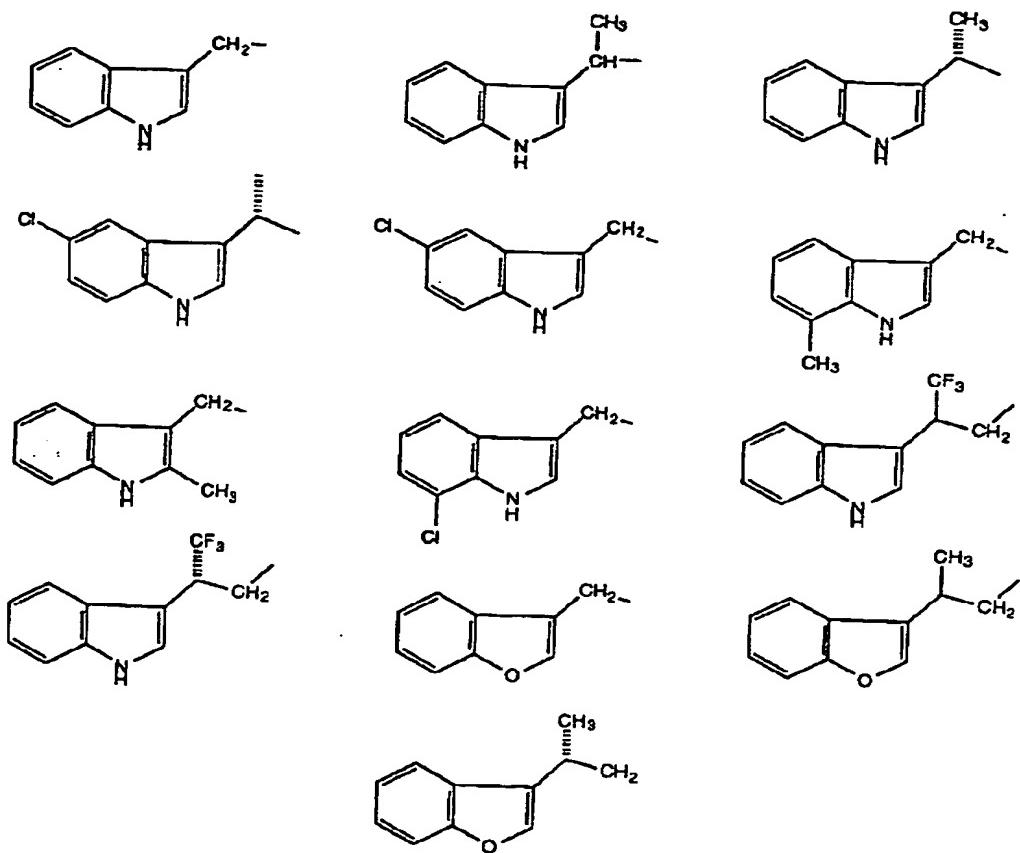
6. 下記構造 Ie を有する請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



式 Ie

[式中、

R^1 は、下記の構造からなる群から選択され



上記アリールは、1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、S(O)、R²または1～2個のC F₃によって置換されていても良い；

R²は、水素またはC₁～C₆アルキルから選択され；

R^{2b}は、水素、C₁～C₄アルキル、(CH₂)_nフェニルまたは(CH₂)_nOR²から選択され；

Wは、水素、C₁～C₄アルキル、(CH₂)_nOR²、(CH₂)_nC(O)N(R²)₂、(CH₂)_nC(O)OR²あるいはR²、N(R²)₂もしくはOR²で置換されていても良いオキサジアゾールからなる群から選択され；

Qは-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-、-CH₂S-(CH₂)_n-または-CH₂O-(CH₂)_n-からなる群から選択され；

R³は下記のものであり；



R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-\text{C}(=\text{N}\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、

$2,2,2$ -トリフルオロエチルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OR}^2$ からなる群から選択され； R^{1a} は H または $\text{C}_1\text{~s}$ 、アルキルであり；

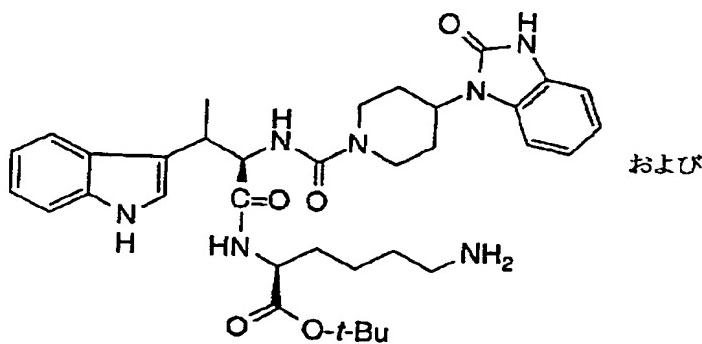
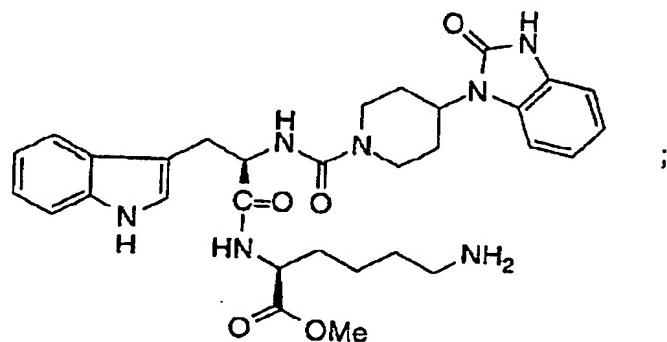
R^{11} は水素、 R^2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^2$ であり；

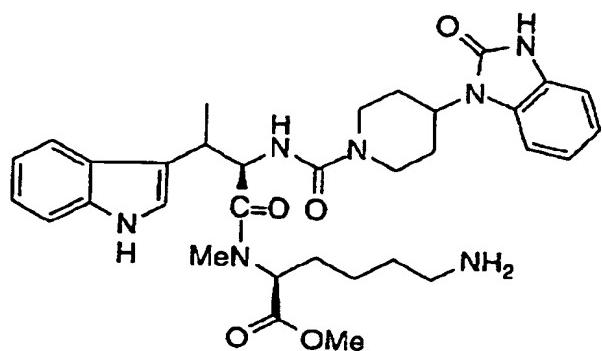
R^{12} は水素、 1～2 個の R^2 、 1～2 個のハロゲン、 1～2 個の OR^2 または 1～2 個の CF_3 であり；

q は 0 または 1 であり；

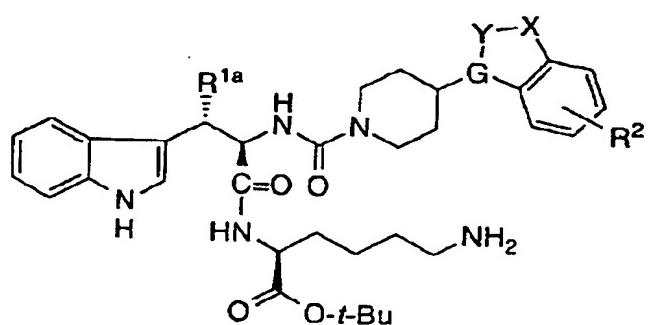
n は 0、 1 または 2 である。]

7. 下記のものから選択される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



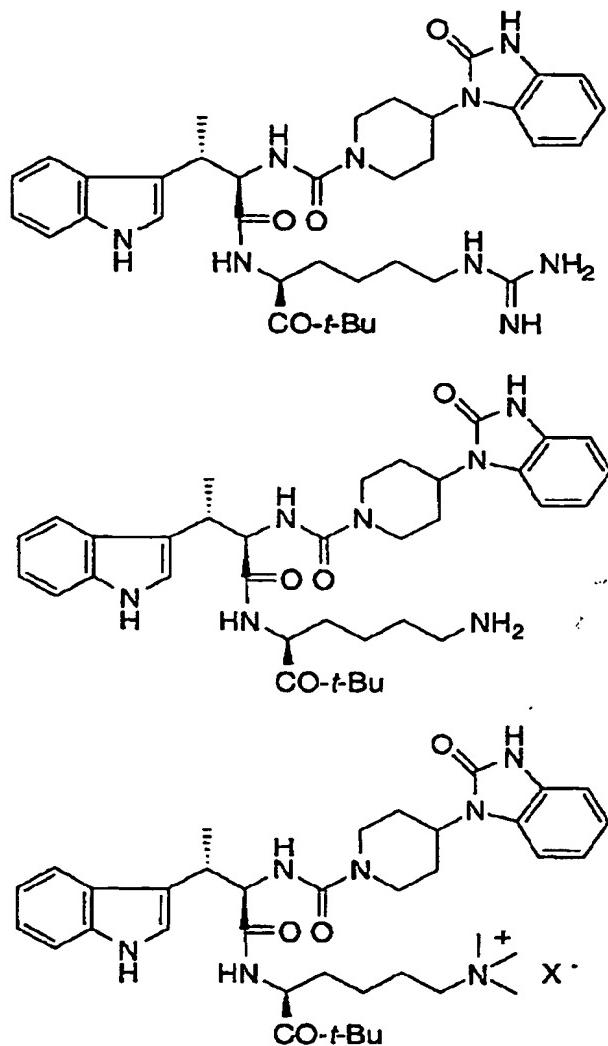


8. 以下の表 I に示した請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。

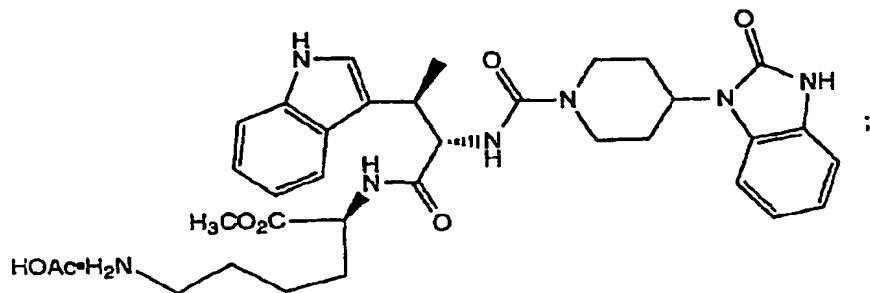


R ^{1a}	R ²	G-Y-X
H	H	N-CO-NH
CH ₃	H	N-CO-NH
CH ₃	5-F	N-CO-NH
CH ₃	5-F	N-CO-NCH ₂ CF ₃
CH ₃	H	N-SO ₂ -NH
CH ₃	H	N-CO-NCH ₃
CH ₃	H	N-CO-NCH ₂ CH ₃
CH ₃	H	N-CO-NCH ₂ CO ₂ H
CH ₃	H	N-C=N
CH ₃	H	N-CO-O
CH ₃	7- CO ₂ Me	N-CO-O
CH ₃	6-F	N-CO-O
CH ₃	6- CO ₂ Me	N-CO-O
CH ₃	5- CO ₂ Me	N-CO-O
CH ₃	H	C=CH-NH
CH ₃	H	N-CNHAc=N
CH ₃	5-CH ₃	N-CO-NH
CH ₃	6-CH ₃	N-CO-NH および
CH ₃	H	C=N-O

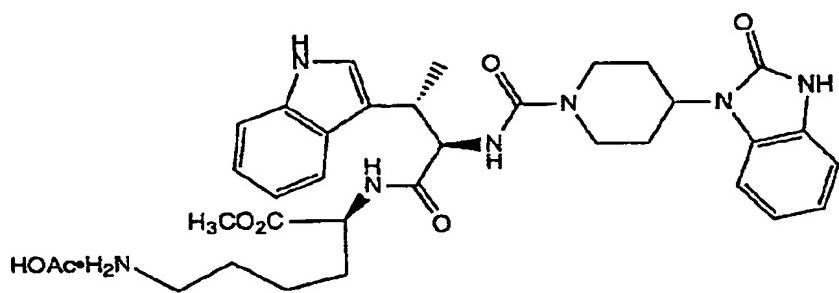
9. 下記のものから選択される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



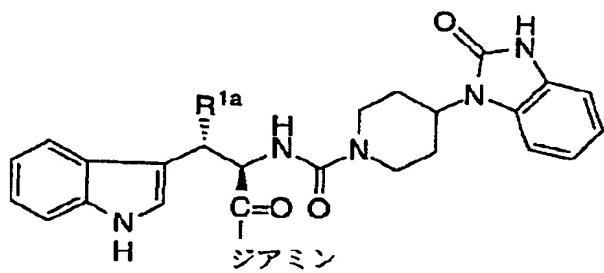
[上記において、X⁻は負電荷を有する対イオンである。]



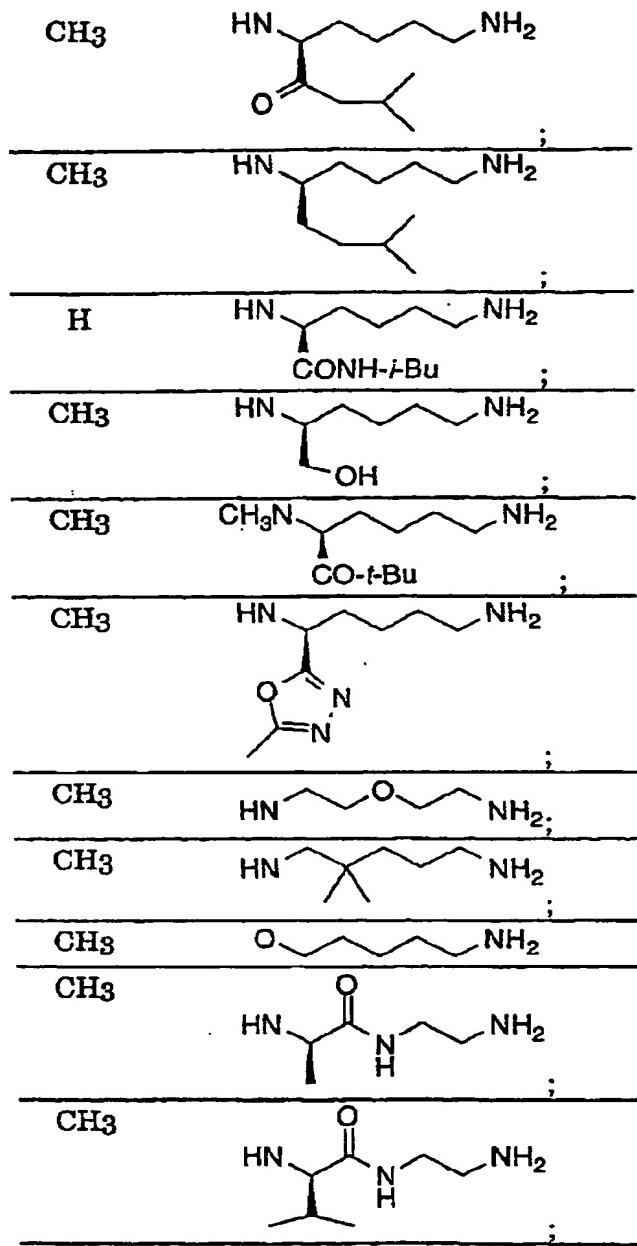
および

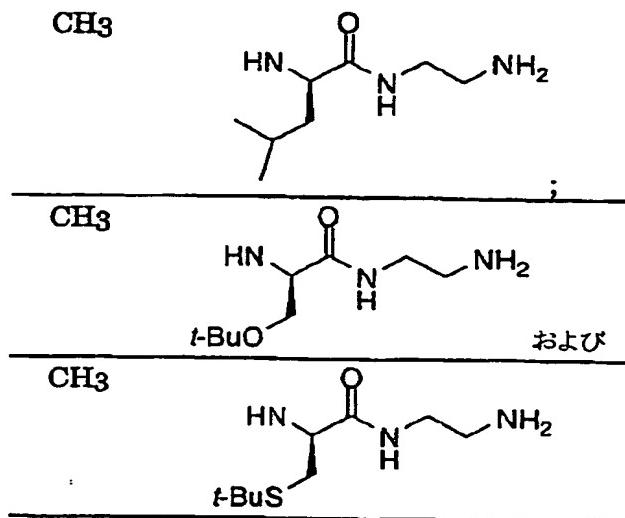


10. 以下の表 I I に示した請求項 1 に記載の化合物。

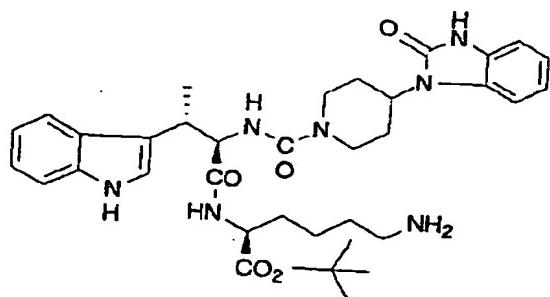


R ^{1a}	ジアミン
H	$\text{HN} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\text{HN} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\text{HN} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\text{HN} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\text{CH}_3\text{N} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{CH}_3\text{CO}_2\text{Me} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
H	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{CON}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \sim \text{NH}_2$;
H	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{CONH-i-Pr} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
H	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{CO}_2\text{t-Bu} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{CO}_2\text{t-Bu} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{O-} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
H	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{CO}_2\text{-i-pr} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{N} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array} \sim \text{NH}_2$;
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{N} \\ \\ \text{CO}_2\text{-i-pr} \end{array} \sim \text{NH}_2$;

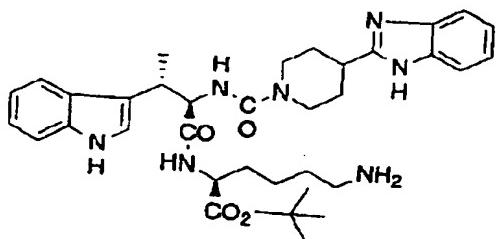




1 1 . 下記のものから選択される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩。



または



1 2 . 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法において、該哺乳動物に対して、有効量のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

1 3 . 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階

を有する方法。

1 4 . 先端肥大症治療を必要とする哺乳動物での先端肥大症治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有する方法。

1 5 . 再狭窄治療を必要とする哺乳動物での再狭窄治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有する方法。

1 6 . 抑鬱の治療または予防を必要とする哺乳動物での抑鬱治療または予防方法において、該哺乳動物に対して、有効量のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

1 7 . 抑鬱の治療または予防を必要とする哺乳動物での抑鬱治療または予防方法において、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有す

ることを特徴とする方法。

1 8 . 癌治療を必要とする哺乳動物での癌治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有する方法。

1 9 . 過敏性腸症候群治療を必要とする哺乳動物での過敏性腸症候群治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有する方法。

2 0 . 疼痛治療を必要とする哺乳動物での疼痛治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有する方法。

2 1 . 糖尿病網膜症治療を必要とする哺乳動物での糖尿病網膜症治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項 1 に記載のソマトスタチン作動薬を投与する段階を有する方法。

2 2 . 請求項 1 に記載の化合物と医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

ソマトスタチン作動薬発明の背景

ソマトスタチンは、SST-14（アミノ酸14個）およびSST-28（アミノ酸28個）という2種類の形で存在する広く分布しているペプチドである。SSTは、強力な抗増殖効果を有するとともに、成長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、膵酵素類および胃酸の分泌調節などの複数の機能を有する。

ソマトスタチンの作用機序には、高アフィニティ膜関連の受容体が介在している。5種類のソマトスタチン受容体（SSTR1～5）が知られている（Reisin e, T; Bell, G. I., Endocrine Reviews 1995, 16, 427-442）。5種類の受容体はいずれも不均一に分布しており、薬理的に区別される。非常に多数のペプチド類縁体についての構造機能相関試験から、ソマトスタチンのTrp-Lysジペプチドが高アフィニティ結合において重要であることが明らかになっている。従つて、それらの受容体を利用できれば、サブタイプに対する選択的に活性なリガンドを設計して、その生理機能を明らかにし、臨床土の利用分野を導

き出すことが可能となる。例えば、サブタイプ選択的ペプチドを利用する研究から、ソマトスタチンサブタイプ2受容体（SSTR2）が、下垂体前葉からの成長ホルモン放出および膵臓からのグルカゴン放出の阻害に介在し、SSTR5選択的作動薬がインシュリン放出を阻害することを示す証拠が得られている。その結果は、糖尿病治療におけるSSTR2選択的類縁体の有用性と本発明の化合物の多くがその選択性を有することを示唆するものである。

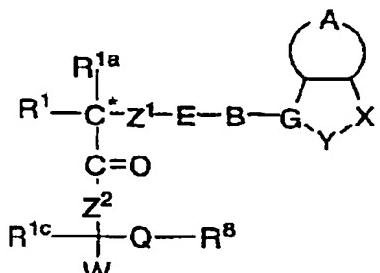
さらに、本明細書に記載の新規化合物は、先端肥大症、網膜新血管新生、神経病性および内臓性の疼痛、過敏性腸症候群、慢性萎縮性胃炎、クローン病、慢性関節リウマチおよびサルコイドーシスなどの各種状態の治療において有用である。本発明の化合物は、細胞増殖を阻害し、乳癌などのある種の腫瘍の退行を生じさせる。該化合物は、血管形成術後の再狭窄を予防するのに有用であり、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）誘発潰瘍を予防し、大腸炎の治療および類嚢胞黄斑浮腫の阻害において有用である。該化合物の中心的活性は、REM睡眠の促

進および認識機能の向上などである。該化合物はさらに、鎮痛活性をも有し、例えば癌性疼痛、群発性頭痛および術後疼痛の

治療に有用であり、片頭痛発作および抑鬱の予防および治療において有用である。本明細書に記載の化合物は、例えば癌、再狭窄およびアテローム性動脈硬化を治療するためのラパマイシン (rapamycin) ならびに糖尿病治療におけるアンギオテンシン変換酵素阻害薬およびインシュリンなどの他の療法と併用することができる。本発明の化合物はさらに、天然ホルモンならびにオクトレオタイド (octreotide) およびセグリタイド (seglitide) などの該ホルモンのペプチド類縁体と比較して、大きさがかなり小さいことから、製剤が容易である。本発明の化合物の多くは、経口投与後に活性を示す。

発明の概要

本発明は、下記式 I によって表される化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物に関する。



I

式中、

R¹ は、-C₁₋₁₀アルキル、-アリール、アリール (C₁₋₆アルキル) -、(C₁₋₂シクロアルキル) (C₁₋₆アルキル) -、(C₁₋₅アルキル) -K- (C₁₋₅アルキル) -、アリール (C₆~C₉アルキル) -K- (C₁~C₅アルキル) -および (C₁₋₃シクロアルキル) (C₁₋₅アルキル) -K- (C₁₋₅アルキル) -からなる群から選択され；

アルキル部分は、1~5個のハログン基、S(O)_nR²ⁿ、1~3個のOR²ⁿ

基またはC(O)OR²によって置換されていても良く；

アリールは、未置換あるいは1～3個のC₁₋₆アルキル基、1～3個のハロゲン基、1～2個の-O-R²基、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、1～2個の-CF₃、-OCF₃もしくはNO₂基、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されたフェニル、ナフチル、ピフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；

Kは-O-、-S(O)₂-、-N(R²)C(O)-、-C(O)N(R²)-、-CR²=CR²-および-C≡C-からなる群から選択され；

R¹は、HおよびC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；

R¹は、H、-(CH₂)_nSR²、-(CH₂)_nOR²およびC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；

R²は、H、C₁₋₆アルキル、(CH₂)_nアリールおよびC₁₋₆シクロアルキルからなる群から選択され；2個のR²基が存在する場合、それらの基はそれが結合している原子および何らかの介入原子と一体となってC₃₋₈環を表すことができ、該環はO、SまたはNR³を含んでいても良く；R³は水素またはC₁₋₆アルキルであり；該C₁₋₆アルキルはOHによって置換されていても良く；

R²がC₁₋₆アルキルを表す場合、それは1～5個のハロゲン基、S(O)₂R²、1～3個のOR²基またはC(O)OR²によって置換されていても良く；

R²は、HおよびC₁₋₆アルキル(OHによって置換されていても良い)からなる群から選択され；

Z¹は、-O-、-CH₂-および-NR²からなる群から

選択され；

Z²は、-O-、-CH₂-、-CHR^{2b}-および-NR^{2b}からなる群から選択され；Z²がNR^{2b}を表す場合、それはR^{1c}、QまたはWと連結してC₅₋₈環を形

成しても良く、該環は O、S(O)。もしくは NR²によって中断されても良く；

R²bは、H、C₁₋₈アルキル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_nC₁₋₈O₂R²、-(CH₂)_nC₁₋₈ON(R²)₂、-(CH₂)_nOHおよび-(CH₂)_nOR²からなる群から選択され；

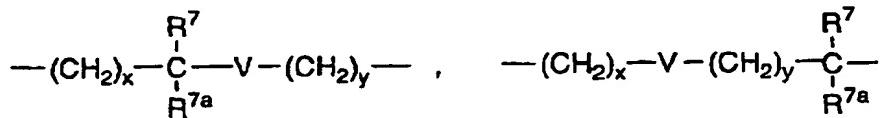
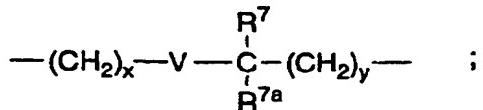
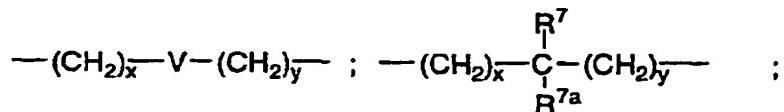
Wは、H、C₁₋₈アルキル、-(CH₂)_n-アリール（アリールはフェニル、ビフェニルおよびナフチルから選択される）、-(CH₂)_n-ヘテロアリール（ヘテロアリールは、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびピラジニルから選択される）、-(CH₂)_nC(O)OR²、-(CH₂)_nOOR²、-(CH₂)_nOOC(O)R²、-(CH₂)_nC(OR²)₂、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)SO₂R²、-(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nO

C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)OR²、-(CH₂)_nN(R²)SO₂N(R²)₂および-(CH₂)_nS(O)R²からなる群から選択され；

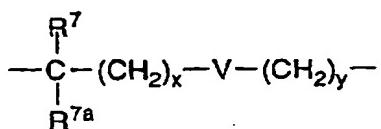
上記においてヘテロアリール部分は、ハロゲン、R²、N(R²)₂もしくはOR²で置換されていても良く；R²、(CH₂)_nおよび(CH₂)_nは1～2個のC₁₋₄アルキル、OH、O₂C₁₋₈アルキル、O(CH₂)_n-アリール、O₂C₁₋₈シクロアルキル、CO₂H、CO₂C₁₋₈アルキル、CO₂(CH₂)_n-アリール、CO₂C₃₋₇シクロアルキルまたは1～3個のハロゲン基で置換されていても良く；

前記アリール部分はさらに、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁₋₄アルキル、-S(O)R²、-N(R²)₂、-CF₃または1H-テトラゾール-5-イルによって置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択されるものを表し；



および



式中、 x および y は独立に 0, 1, 2, 3, 4, 5 または 6 であり；

V は、 $-\text{N}(\text{R}^6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^2$ および $-\text{NR}^2\text{CO-}$ からなる群から選択され；

R^6 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 $\text{R}^2\text{C}(\text{O})-$ および R^2SO_2- からなる群から選択され；

R^7 および R^8 は独立に、水素、 C_{1-8} アルキル、 CF_3 およびアリールからなる群から選択され；

R^4 は、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{=NR}^9)\text{NR}^{10}$ および $-\text{N}^+(\text{R}^4)$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NCN})(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NC(O)R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NSO}_2\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NNO}_2)\text{NR}^2$ 、ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^2$ 、

2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルおよび $(\text{CH}_2)_n$ -シクロプロピルからなる群から選択されるか；

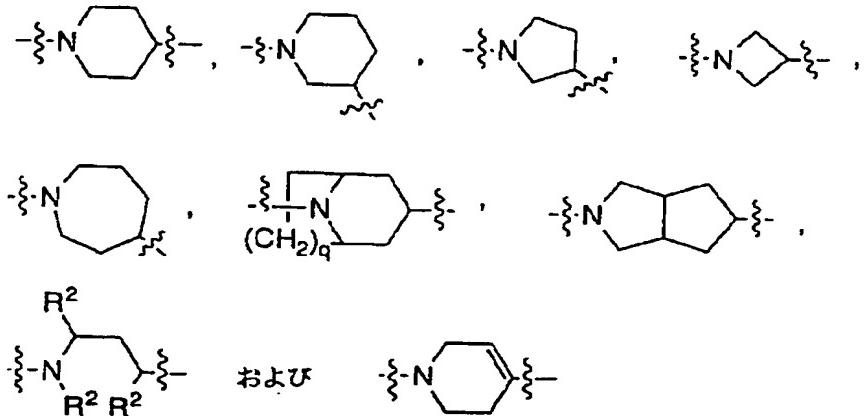
あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $-\text{(CH}_2)_n\text{-L-}(\text{CH}_2)_m-$ を表し；

L₆は-C(R²)₂-、-O-、-S(O)-または-N(R²)-であり；dおよびeは独立に1～3であり；前記ヘテロアリールおよびR²は、1～3個のC₁₋₆アルキル基、1～7個のハロゲン基、N(R²)₂、OR²、N(R²)C(O)R²、C(O)N(R²)、OC(O)R²、S(O)R²、CF₃、OCF₃、NO₂、N(R²)C(O)(R²)、N(R²)C(O)N(R²)₂、C(O)OR²、C(O)N(R²)₂、SO₂N(R²)₂、N(R²)SO₂R²またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

Eは、-SO₂-、-CO(C(R²)₂)-、-C(=N-CN)-、-C(=N-NO₂)-および-C(=N-SO₂N(R²)₂)-からなる群から選択され；

R⁹およびR¹⁰は独立にHもしくはC₁₋₆アルキルであるか、または両者が一体となってC₁₋₈環を表しても良く、該環はO、S(O)₂もしくはNR²によって中断されていても良く；

Bは下記の構造からなる群から選択され；



この場合、C₁₋₆アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(§)

によって、結合箇所が示してあり；R²および(CH₂)_qは上記で説明した通りであり；



は、芳香族または非芳香族の5～6員環を表し；

GはN、CHまたはCであり；

Yは、-C(O)-、-SO₂-、-C(OR¹¹)=、-C(SR¹¹)=、-C(NR¹¹)=、-C(R¹¹)₂=、=N-、NR¹¹、=NC(O)-、-N(R¹¹)C(R¹¹)₂；

-または-C(R¹¹)₂-であり；

Xは-N(R¹¹)-、=N-、=N-C(R¹¹)₂-、-O-、-O-C(R¹¹)₂-、-S-、-S-C(R¹¹)₂-またはC(R¹¹)₂であり；

R¹¹はH、C₁～C₈アルキル、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nN(R²)₂、(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、(CH₂)_nヘテロアリール、(CH₂)_nN(R²)SO₂C₁～C₄アルキル、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_nC(O)OR²であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらはR²、OR²またはN(R²)₂によって置換されていても良く、pは0～3であり；

Aは縮合芳香環もしくは非芳香環であり；該環は5～12個の原子を有し；O、SおよびNから選択される0～4個のヘテロ原子を有し；C₁～C₈アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)_nR²、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-N(R²)C(O)(R²)₂、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-

SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、N(R²)C(O)N(R²)および-N(R²)SO₂R²から選択される1～3個の基で置換されていても良く；

mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。

医薬組成物および治療方法も含まれる。

発明の詳細な説明

本発明の化合物は、ソマトスタチンの作動薬であり、ソマトスタチン受容体サブタイプ SSTR2 に対して選択的である。該化合物は、糖尿病、癌、先端巨大症、抑鬱、慢性萎縮性胃炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、網膜症、関節炎、内臓性および神経病性の両方の疼痛の治療および予防ならびに再狭窄の予防などの多くの臨床的用途を有する。該化合物の多くが経口投与で活性である。

本発明のある目的は、そのような化合物について説明することにある。

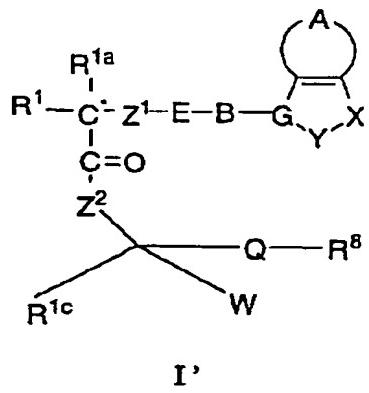
別の目的は、該ソマトスタチン作動薬の好ましい立体異性体

について説明することにある。

別の目的は、そのような化合物の製造方法について説明することにある。

別の目的は、該化合物の使用方法および有効成分として該化合物を含有する組成物について説明することにある。これら以外の目的については、以下の説明を読むことで明らかになるであろう。

本発明の 1 様において、本発明の化合物およびその医薬的に許容される塩および水和物は、下記構造式 I' を有するものである。



式中、

R¹ は、 -C₁~C₁₀アルキル、アリール、アリール (C₁~C₆アルキル) 、 (

$C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - 、 アリール ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - および ($C_1 \sim C_6$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - からなる群から選択され ; K は -O- 、 -S(O)- 、 -N(R²)C(O)- 、 -C(O)N(R²)- 、 -CR²=CR²- および -C≡C- からなる群から選択され ; R² および アルキルは、 1 ~ 5 個のハロゲン、 S(O)R² 、 1 ~ 3 個の OR² または C(O)OR² によって置換されていても良く ; アリールは、 未置換あるいは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 1 ~ 3 個のハロゲン、 1 ~ 2 個の -OR² 、 メチレンジオキシ、 -S(O)R² 、 1 ~ 2 個の -CF₃ 、 -OCF₃ 、 ニトロ、 -N(R²)C(O)(R²) 、 -C(O)OR² 、 -C(O)N(R²)(R²) 、 -1H- テトラゾール-5-イル、 -SO₂N(R²)(R²) 、 -N(R²)SO₂ フエニルまたは -N(R²)SO₂R² によって置換されたフェニル、 ナフチル、 ピフェニル、 キノリニル、 イソキノリニル、 インドリル、 アザインドール、 ピリジル、 ベンゾチエニル、 ベンゾフラニル、 チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され ;

R² は、 水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 (CH₂)_n アリールおよび $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され ; 1 個の原子上に 2 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が存在する場合、 それらの基が一体となって C_3 環を形成することができ、 該環は酸素、 硫黄または NR³ を含んでいても良く ; R³ は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ; アリールは、 この場合の基本構造において定義した通りであり ;

R¹ は、 水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され ;

R² は、 水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され ; 該アルキルは水酸基によって置換されていても良く ;

R^{2b} は、 水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 (CH₂)_n アリール、 -(CH₂)_nCO₂ 、 -(CH₂)_nCON(R²)₂ 、 -(CH₂)_nOH または -(CH₂)_nOR²

から選択され；

R^1 は、水素、 $- (CH_2)$ 、 SR^2 、 $- (CH_2)OR^2$ および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

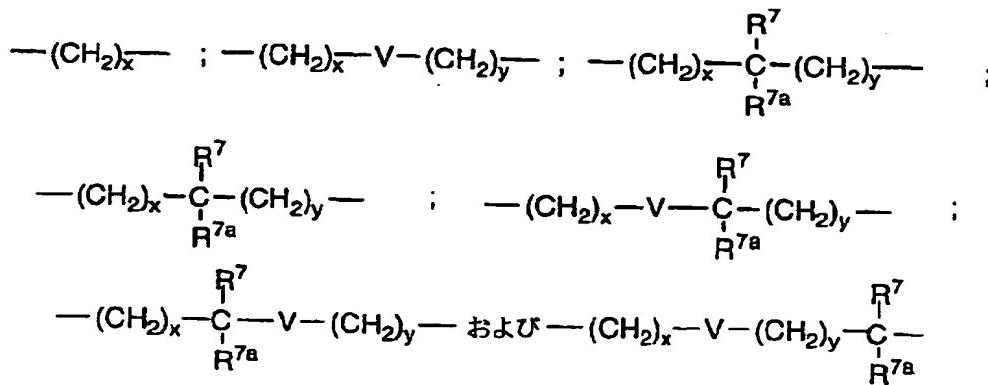
Z^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2b} を表す場合、それは R^1 、 Q および／または W と連結して C_6 環を形成していくても良く、該環は酸素、 $S(O)$ 、もしくは NR^{2b} によって中断されていても良く；

W は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C(O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n OR^2$ 、 $- (CH_2)_n O C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O) (CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) SO_2 R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n O C(O) N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) C(O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2) SO_2 N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n S(O) R^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ は 1 ~ 2 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1 ~ 3 個のハロゲン

で置換されていても良く；前記アリールは、1 ~ 3 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または $1H$ - テトラゾール - 5 - イルで置換されていても良く；

Q は下記の構造からなる群から選択され；



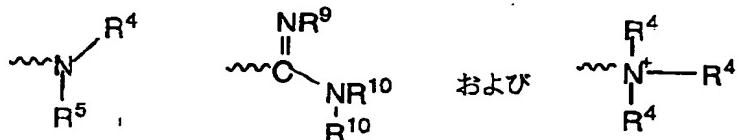
式中、 x および y は独立に 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

V は、 $-N(R^6)$ 、 $-S(O)$ 、 $-O-$ 、 $-CONR^2$ および $-NR^2CO-$ からなる群から選択され；

R^6 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^2CO- および R^2SO_2- からなる群から選択され；

R^7 および R^8 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、トリフルオロメチルおよびアリールからなる群から選択され；

R^9 は、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCR^2)N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、 $3,3,3$ -トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $-(CH_2)_4-L_n(CH_2)_n-$ を表すことができ； L_n は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ また

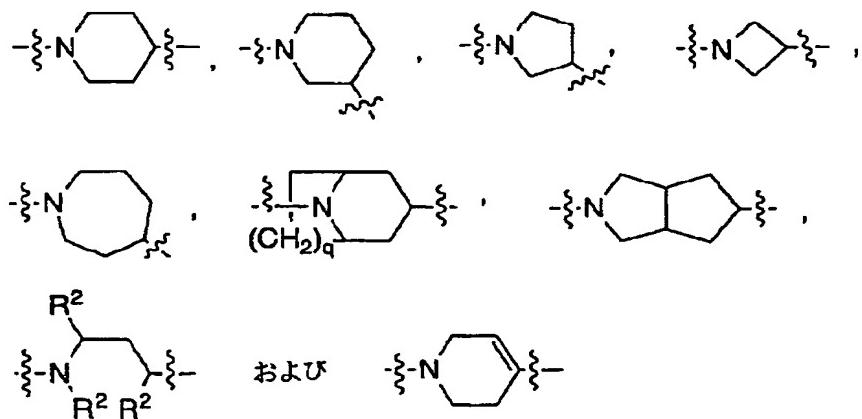
は $-N(R^2)-$ であり ; d および e は独立に 1 ~ 3 であり ; 前記ヘテロアリー
ルおよび R^2 は、 1 ~ 3 個の C_1 アルキル基、 1 ~ 7 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$
 $, OR^2, N(R^2)C(O)R^2, C(O)N(R^2), OC(O)R^2, S(O)$
 $mR^2, CF_3, OCF_3, NO_2, N(R^2)C(O)(R^2), N(R^2)C(O)N(R^2)_2$
 $, C(O)OR^2, C(O)N(R^2)_2, SO_2N(R^2)_2, N$

$(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く ; 該ヘテロア
リールは、 ピリジル、 イミダゾリル、 ピリミジニル、 チアゾリルまたはピラジニ
ルであり ;

E は、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され
；

R^9 および R^{10} は独立に H もしくは C_1 アルキルであるか、 または両者が一体
となって C_{3-8} 環を表しても良く、 該環は 1 ~ 5 個のハロゲン、 OR^2 または $S(O)$
 $_2R^2$ によって置換されていても良く ;

B は下記の構造からなる群から選択される非環状構造、 複素環または二環式複
素環からなる群から選択され ;



この場合、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されていても良い

環および開環の外側にある線

(§)

によって、結合箇所が示してあり； R^2 および $(CH_2)_n$ は上記で説明した通りであり；

G は N 、 CH または $C=$ であり；

Y は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $=N-$ 、 $N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ または $-C(R^{11})-$ であり；

X は $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})-$ または $C(R^{11})-$ であり；

R^{11} は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-CH_2-$ 、 OR^2 、 $-CH_2-$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-CH_2-N(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_nN(R^2)SO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2-C(O)N(R^2)_2$ または $-CH_2-C(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらは R^2 、 OR^2 または $N(R^2)_2$ によって置

換されていても良く、 p は $0 \sim 3$ であり；

A は縮合アリールもしくはヘテロアリール基（該基のうちの $1 \sim 4$ 個の原子が N 、 O および／または S のヘテロ原子である）；シクロアルキル；またはヘテロシクロアルキル基（該基のうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子 N 、 O および／または S である）であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は $5 \sim 10$ 個の原子を有し、 $1 \sim 3$ 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、 $-C(F)_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H-$ テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)S$

O, R^2 で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合は、それらの異性体は全て含まれ；

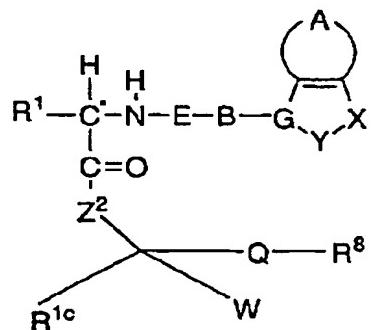
m は 0 ~ 2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。

特に興味深い化合物の別の群は、下記式 I b の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。



Ib

式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_5$ アルキル) 、 ($C_1 \sim C_5$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - 、 ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - 、アリール ($C_6 \sim C_{10}$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - および ($C_6 \sim C_{10}$ シクロアルキル) ($C_6 \sim C_{10}$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - からなる群から選択され；

K は $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)$ - 、 $-CR^2 = CR^2$ - および $-C \equiv C-$ からなる群から選択され； R^2 およびアルキルは、1 ~ 5 個のハロゲン、 $S(O)_nR^{2n}$ 、1 ~ 3 個の OR^{2n} または $C(O)OR^{2n}$

によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフ

エニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；該アリールは、未置換あるいは1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O)、R²、1～2個の-C F₃、-OC F₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されており；

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリールおよびC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択され；1個の原子上に2個のC₁～C₆アルキル基が存在する場合、それらの基が一体となってC₃～C₆環を形成ことができ、該環は酸素、硫黄またはNR³を含んでいても良く；R³は水素または水酸基によって置換されていても良いC₁～C₆アルキルであり；

R²は、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

Z²は、-O-、-CH₂-、-CHR^{2b}-および-NR^{2b}からなる群から選択され；Z²がNR^{2b}である場合、それはR^{1c}、Qおよび/またはWと連結してC₅～C₆環を形成していても良く、該環は酸素、S(O)、もしくはNR^{2b}によって中断されていても良く；

R^{2b}は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nCO₂R²、-(CH₂)_nC(=O)N(R²)₂、-(CH₂)_nOHまたは-(CH₂)_nOR²から選択され；

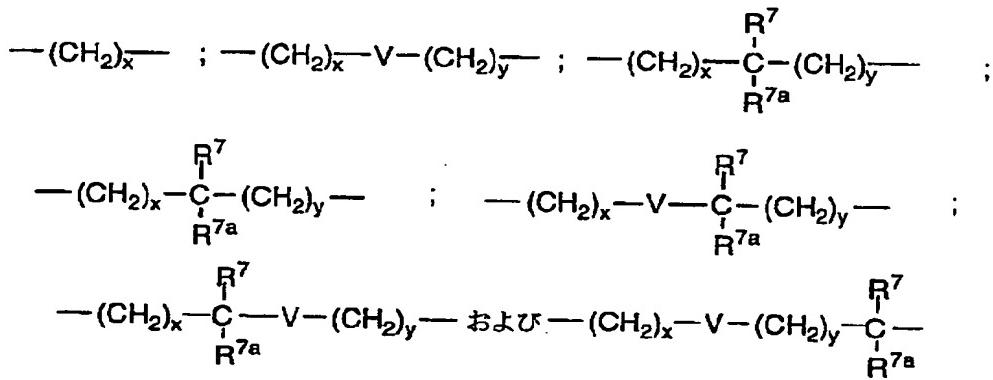
R^{1c}は、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

Wは、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)OR²、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nO C(O)R²、-(CH₂)_nC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、-(CH₂)_nN(R²)SO₂R²、-(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nO C(O)N(R²)₂

)₂、 - (C₂H₅)₂N(R²)C(O)OR²、 - (C₂H₅)₂N(R²)SO₂N(R²)₂、 - (C₂H₅)₂S(O)₂R²および(C₂H₅)₂ヘテロアリール

からなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、R²、N(R²)₂およびOR²で置換されていても良く；R²、(C₂H₅)₂および(C₂H₅)₂は1～2個のC₁～C₄アルキル、OR²、C(O)OR²、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)₂R²、N(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択され；



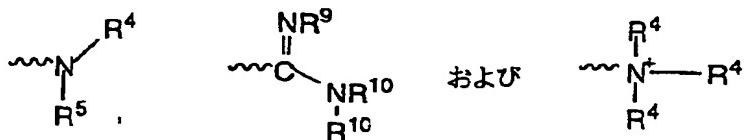
式中、xおよびyは独立に0、1、2、3、4、5または6であり；

Vは、-N(R⁶)₂、-S(O)₂-、-O-、-CONR²-および-NR²CO-からなる群から選択され；

R⁶は、水素またはC₁～C₄アルキル、R²CO-およびR²SO₂-からなる群から選択され；

R⁷およびR⁷は独立に、水素、C₁～C₄アルキル、トリフルオロメチルおよびアリールからなる群から選択され；

R⁸は、



からなる群から選択され；

R' および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、 ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、 $3,3,3$ -トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R' と R^5 が一体となって、 $-(CH_2)_d-L.(CH_2)_e-$ を表すことが

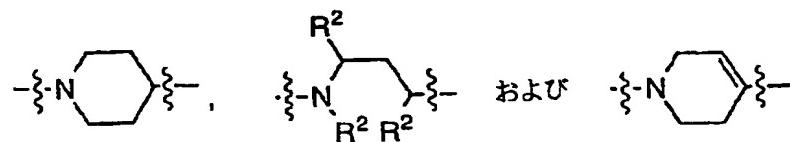
でき； $L.$ は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ または $-N(R^2)-$ であり； d および e は独立に 1 ~ 3 であり；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基、 1 ~ 7 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $OOC(O)R^2$ 、 $S(O)_nR^2$ 、 CF_3 、 OOF_3 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、 ピリジル、 イミダゾリル、 ピリミジニル、 チアゾリルまたはピラジニルであり；

E は、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)_n-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

R^9 および R^{10} は独立に H もしくは C_{1-6} アルキルであるか、 または両者が一体となって C_{1-6} 環を表しても良く、 該環は 1 ~ 5 個のハロゲン、 OR^2 または $S(O)_nR^2$ によって置換されていても；

B は下記の構造からなる群から選択される非環状構造または

複素環からなる群から選択され；



この場合、C₁～C₆アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(ξ)

によって、結合箇所が示してあり；R²および(C₁H₂)_nは上記で説明した通りであり；

GはN、CHまたはC=であり；

Yは、-C(O)-、-SO₂-、-C(OR¹¹)=、-C(SR¹¹)=、-C(NR¹¹)=、=N-、-N(R¹¹)-、=NC(O)-または-C(R¹¹)₂-であり；

Xは-N(R¹¹)-、=N-、=N-C(R¹¹)₂-、-N(R¹¹)C(R¹¹)₂-、-O-、-O-C(R¹¹)₂-、-S-、-S-C(R¹¹)₂-またはC(R¹¹)₂であり；

R¹¹はH、C₁～C₆アルキル、CF₃、CH₂CF₃、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nN(R²)₂、(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)

R²、(CH₂)_nへテロアリール、(CH₂)_nN(R²)SO₂C₁～C₄アルキル、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_nC(O)OR²であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらはR²、OR²またはN(R²)₂によって置換されていても良く、pは0～3であり；

Aは縮合アリールもしくはヘテロアリール基（該基のうちの1～4個の原子がN、Oおよび/Sのヘテロ原子である）；シクロアルキル；またはヘテロ

シクロアルキル基（該基のうちの 1 ~ 3 個の原子がヘテロ原子 N、O および／または S である）であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は 5 ~ 10 個の原子を有し、1 ~ 3 個の C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)_mR²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO_nN(R²)₂、-N(R²)SO_nフェニル、N(R²)C(O)N(R²) または -N(R²)SO_nR² で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合は、それらの異性体は全

て含まれ；

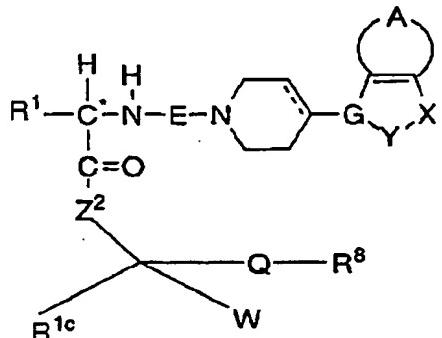
m は 0 ~ 2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。

特に興味深い化合物の別の小群は、下記式 Ic の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。



Ic

式中、

R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、アリール (C₁ ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ シクロアルキル) (C₁ ~ C₆ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) -O- (C₁ ~ C₆ アルキル) - およびアリール (C₁ ~ C₆ アルキル) -O- (C₁ ~ C₆

アルキル) — からなる群から選択され ; R² およびアルキルは、 1

～ 5 個のハロゲン、 S (O) , R² , 1 ～ 3 個の OR² または C (O) OR² によってさらに置換されていても良く ; アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアソリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され ; 該アリールは、未置換あるいは 1 ～ 3 個の C₁ ～ C₆ アルキル、 1 ～ 3 個のハロゲン、 1 ～ 2 個の -OR² 、メチレンジオキシ、 -S (O) , R² 、 1 ～ 2 個の CF₃ 、 -OCF₃ 、ニトロ、 -N (R²) C (O) (R²) 、 -C (O) OR² 、 -C (O) N (R²) (R²) 、 -1H- テトラゾール -5- イル、 -SO₂N (R²) (R²) 、 -N (R²) SO₂ フェニルまたは -N (R²) SO₂ R² によって置換されており ;

R² は、水素、 C₁ ～ C₆ アルキル、 (CH₂)_n アリールおよび C₁ ～ C₆ シクロアルキルからなる群から選択され ; 1 個の原子上に 2 個の C₁ ～ C₆ アルキル基が存在する場合、それらの基が一体となって C₁ ～ C₆ 環を形成することができ、該環は酸素、硫黄または NR³ を含んでいても良く ; R³ は水素または水酸基によって置換されていても良い C₁ ～ C₆ アルキルであ

り ;

R² は、水素および C₁ ～ C₆ アルキルからなる群から選択され ; 該アルキルは水酸基によって置換されていても良く ;

Z² は、 -O- 、 -CH₂- 、 -CHR²- および -NR² からなる群から選択され ; Z² が NR² である場合、それは R^{1c} 、 Q および / または W と連結して C₁ ～ C₆ 環を形成していても良く ;

R^{2b} は、水素、 C₁ ～ C₆ アルキル、 (CH₂)_n アリール、 - (CH₂)_n CO₂ R² 、 - (CH₂)_n CON (R²)₂ 、 - (CH₂)_n OH または - (CH₂)_n OR² から選択され ;

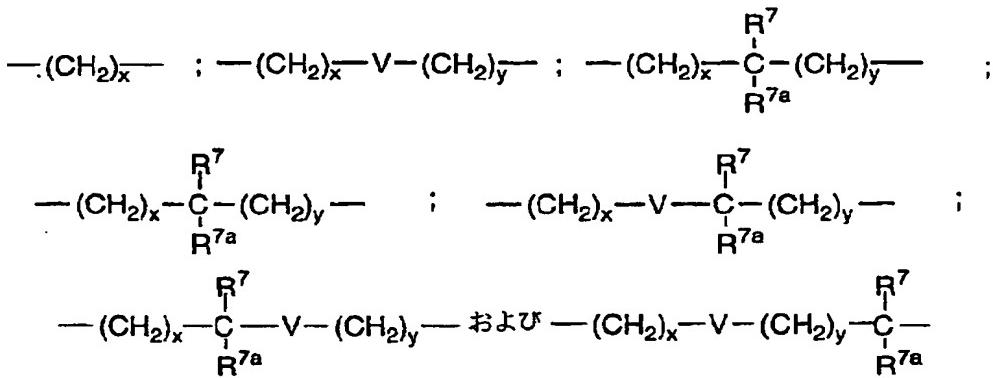
R^{1c} は、水素および C₁ ～ C₆ アルキルからなる群から選択され ;

W は、水素、 C₁ ～ C₆ アルキル、 (CH₂)_n アリール、 - (CH₂)_n C (O)

$O R^2$ 、 $-(C H_2)_x O R^2$ 、 $-(C H_2)_x O C(O) R^2$ 、 $-(C H_2)_x C(O)$
 R^2 、 $-(C H_2)_x C(O)(C H_2)_y$ アリール、 $-(C H_2)_x C(O) N(R^2)_z$ 、 $-(C H_2)_x N(R^2) C(O) R^2$ 、 $-(C H_2)_x N(R^2) S O_2 R^2$
 $-(C H_2)_x N(R^2) C(O) N(R^2)_z$ 、 $-(C H_2)_x O C(O) N(R^2)_z$ 、 $-(C H_2)_x N(R^2)$

$C(O) O R^2$ 、 $-(C H_2)_x N(R^2) S O_2 N(R^2)_z$ 、 $-(C H_2)_x S(O)$
 R^2 および $(C H_2)_x$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)_z$ および $O R^2$ で置換されていても良く； R^2 、 $(C H_2)_x$ および $(C H_2)_x$ は1～2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $O R^2$ 、 $C(O) O R^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、1～3個のハロゲン、 $-O R^2$ 、 $-C O N(R^2)_z$ 、 $-C(O) O R^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O) R^2$ 、 $N(R^2)_z$ 、 $C F$ 、または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択され；



式中、 x および y は独立に0、1、2、3、4、5または6であり；

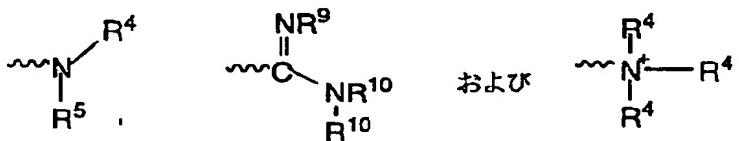
Vは、 $-N(R^{6*})-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C O N R^2-$ および $-N R^2 C O-$ からなる群から選択され；

R^{6*} は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $R^2 C O-$ および $R^2 S O_2-$ からなる群から選択され；

R^7 および R^{7a} は独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、トリフルオロメチルおよ

びアリールからなる群から選択され；

R^5 は、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NCO)N(R^2)_2$ 、
 $N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、
 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NO_2)R^2$ 、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、
 $3,3,3$ -トリフルオロプロピルおよび

$(CH_2)_n$ 、シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^4 と R^5 が一體となって、 $-CH_2-L-(CH_2)_n-$ を表すことができ； L は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ または $-N(R^2)-$ であり；d および e は独立に 1～3 であり；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、1～3 個の C_{1-6} アルキル基、1～7 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OOC(O)R^2$ 、 $S(O)R^2$ 、 CF_3 、 $OCAF_3$ 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ピリジル、イミダゾリルであり；

E は、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2NH_2)-$ からなる群から選択され；

R^6 および R^{10} は独立に H もしくは C_{1-8} アルキルであり；

G は N、CH または C= であり；

Y は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})=$ 、 $-C$

$(SR^{11})=$ 、 $-C(NR^{11})=$ 、 $=N-$ 、 $N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ また

は $-C(R^{11})_2-$ であり；

X は $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ または $C(R^{11})_2$ であり；

R^{11} は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-CH_2-$ 、 $O R^2$ 、 $-CH_2-$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-CH_2-$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_nN(R^2)SO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2-C(O)N(R^2)_2$ または $-CH_2-C(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらは R^2 、 OR^2 または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く、 p は $0 \sim 3$ であり；

A は結合アリールもしくはヘテロアリール基（該基のうちの $1 \sim 4$ 個の原子が N 、 O および／または S のヘテロ原子である）；シクロアルキル；またはヘテロシクロアルキル基（該基のうちの $1 \sim 3$ 個の原子がヘテロ原子 N 、 O および／または S

である）であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は $5 \sim 10$ 個の原子を有し、 $1 \sim 3$ 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハログン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H-テトラゾール-5-イル$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合は、それらの異性体は全て含まれ；

m は $0 \sim 2$ の整数であり；

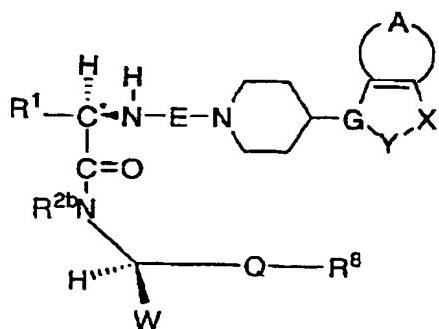
n は $0 \sim 3$ の整数であり；

q は $0 \sim 3$ の整数であり；

t は $0 \sim 3$ の整数である。

特に興味深い化合物のさらに別の小群は、下記式 I d の化合物ならびに該化合

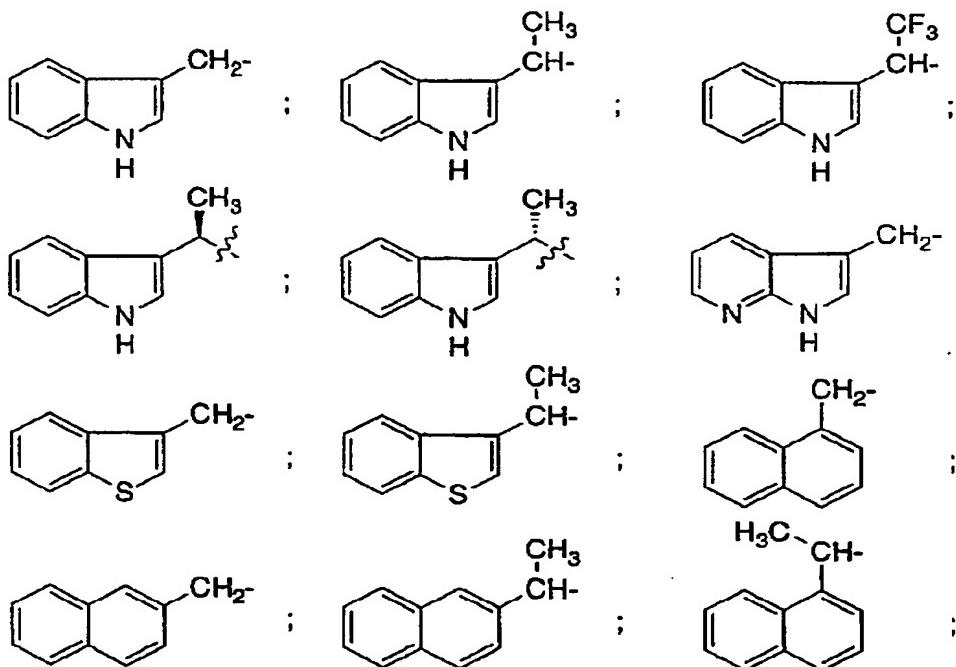
物の医薬的に許容される塩に関するものである。

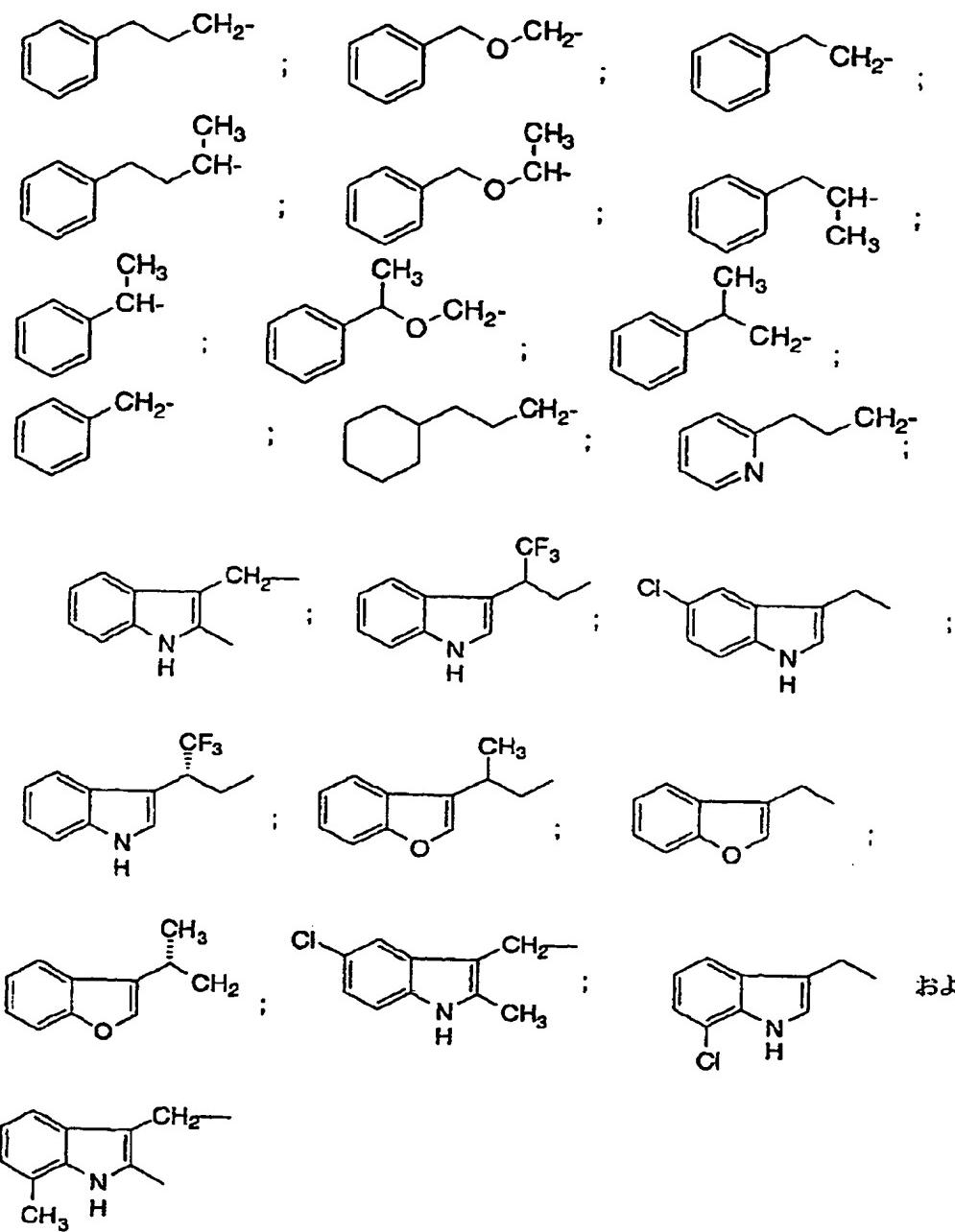


Id

式中、

R¹は、下記の構造からなる群から選択され





上記アリールは、1～3個のC₁～C₆アルキル、ハロゲン、1～2個の-O-R²、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-IH-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニル、または-N(R²)SO₂R²によって置換されていても良く；

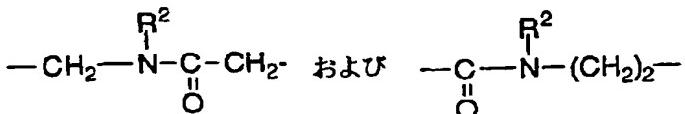
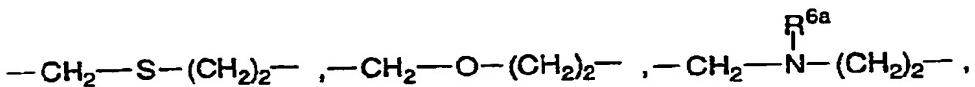
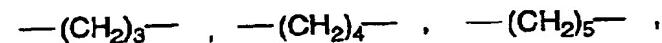
R^2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチルから選択され；

R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $(CH_2)_x$ アリール、 $-(CH_2)_xCO$ 、 $-(CH_2)_xCON(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_xOH$ または $-(CH_2)_xOR^2$ から選択され；

W は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(CH_2)_x$ アリール、 $-(CH_2)_xC(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_xOR^2$ 、 $-(CH_2)_xOC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_xC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_xC(O)(CH_2)_x$ アリール、 $-(CH_2)_xC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_xN(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_xN(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_xN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_xOC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_xN(R^2)$

$C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_xN(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_xS(O)R^2$ および $(CH_2)_x$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R_2 、 $N(R^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_x$ および $(CH_2)_x$ は 1 ~ 2 個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていても良く；前記アリールは、1 ~ 3 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Q は下記の構造からなる群から選択され；

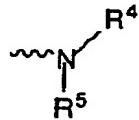


式中、 x および y は独立に 0、1、2、3、4、5 または 6

であり；

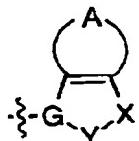
R^6 は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^2CO- および R^2SO_2- からなる群から選択され；

R^1 は下記のものであり；

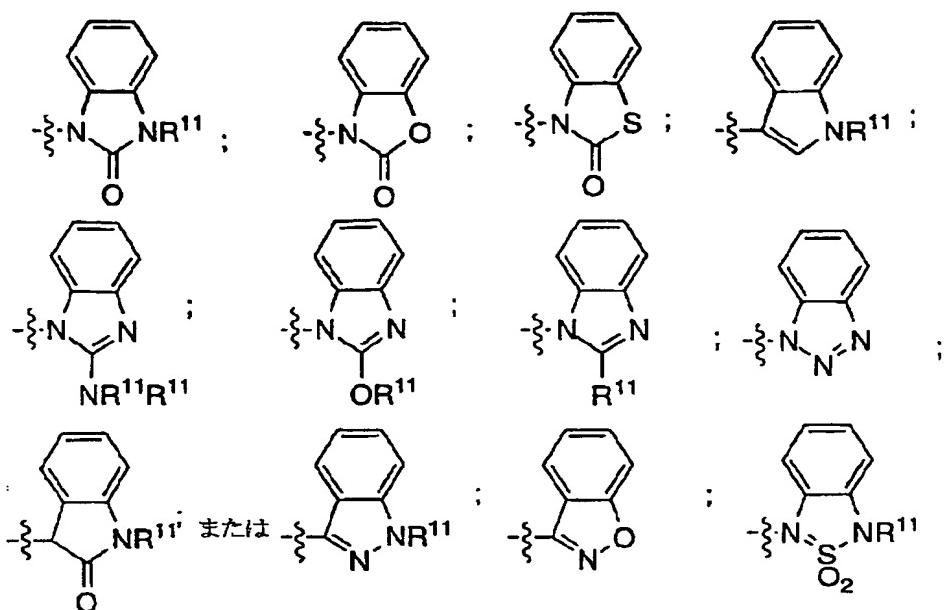


R^1 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)NR^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=S)NR^2$ 、 $-C(=O)NR^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2$ ， 2 -トリフルオロエチル、 $3,3,3$ -トリフルオロプロピルおよび $(CH_2)_n$ シクロプロピルからなる群から選択され；該ヘテロアリールは、ピリジルまたはイミダゾリルであり；

E は、 $-CO-$ 、 $-C(=N-CN)-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択され；



は、



であり；

上記芳香環は、1～3個のC₁～C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)_nR²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、N(R²)C(O)N(R²)または-N(R²)SO₂R²で置換されていても良く；R¹¹はH、C₁～C₆アルキル、CF₃、CH₂CF₃、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nN(R²)₂、(CH₂)_nN

(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、(CH₂)_nヘテロアリール、(CH₂)_nN(R²)SO₂C₁~C₄アルキル、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_nC(O)OR²であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり、それらはR²、OR²またはN(R²)₂によって置換されていても良く、pは0~3であり；

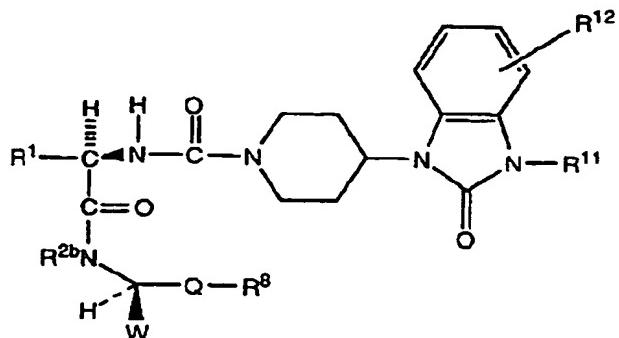
m は $0 \sim 2$ の整数であり；

n は $0 \sim 3$ の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。

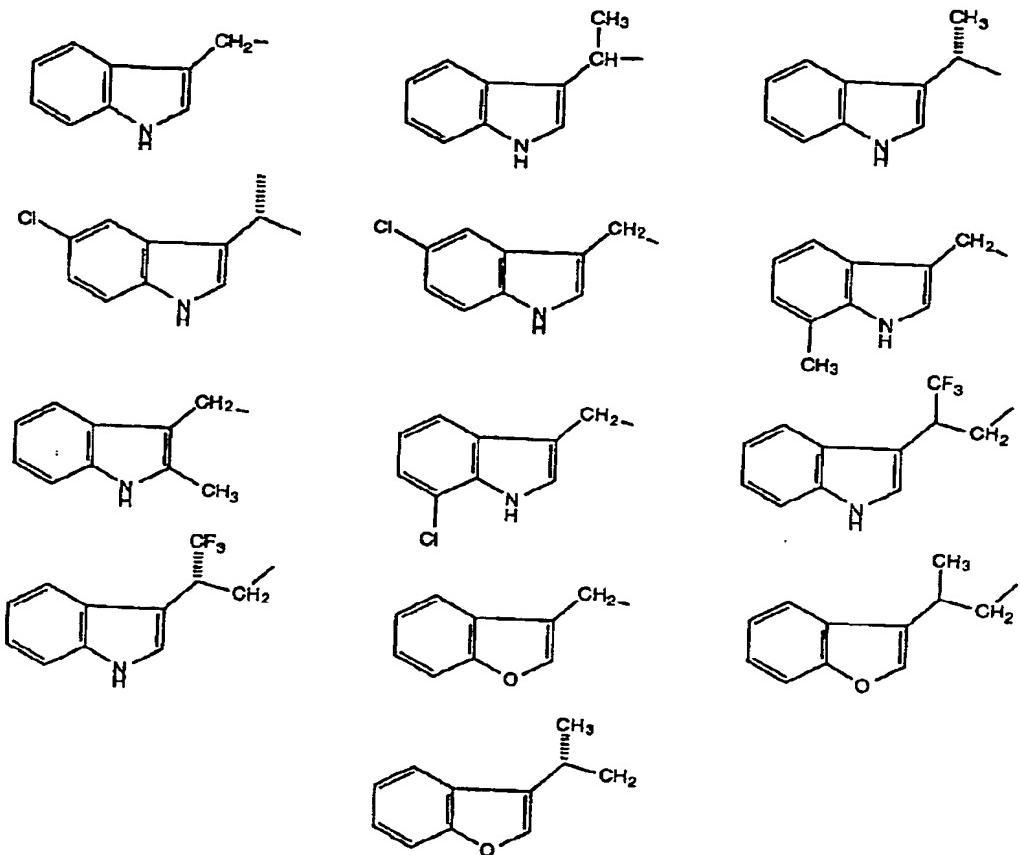
特に興味深い化合物のさらに別の小群は、下記式 Ie で定義される化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩である。



Ie

式中、

R¹ は、下記の構造からなる群から選択され



上記アリールは、1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、S(O)R²または1～2個のCF₃によって置換されていても良い；

R²は、水素またはC₁～C₆アルキルから選択され；

R²は、水素、C₁～C₄アルキル、(CH₂)_nフェニルま

たは-(CH₂)_nOR²から選択され；

Wは、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nOR²、(CH₂)_nC(O)N(R²)₂、(CH₂)_nC(O)OR²あるいはR²、N(R²)₂もしくはOR²で置換されていても良いオキサジアゾールからなる群から選択され；

Qは-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-、-CH₂S-(CH₂)_n-または-CH₂O-(CH₂)_n-からなる群から選択され；

R⁶は下記のものであり；



R⁴ および R⁵ は独立に、R²、-C(=N R²) N(R²)₂、2,2,2-トリフルオロエチルまたは-C H₂CH₂-OR²からなる群から選択され；R^{1a} はH またはC₁₋₁₀アルキルであり；
R¹¹ は水素、R²、CF₃、CH₂CF₃ またはCH₂CH₂OR²であり；
R¹² は水素、1～2個のR²、1～2個のハロゲン、1～2

個のOR² または1～2個のCF₃ であり；

n は0、1 または2 であり；

q は0 または1 である。

本発明には、医薬的に許容される担体との組み合わせで式Iの化合物を含む医薬組成物も含まれる。

本発明はさらに、糖尿病、癌、先端巨大症、慢性萎縮性胃炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、網膜症、関節炎、内臓性および神経病性の疼痛の治療ならびに再狭窄の予防の方法であって、ヒトまたは動物に対して、前記疾患または状態を治療するのに有効な量で式Iの化合物を投与する段階を有する方法をも含むものである。

本明細書においては、別段の断りがない限り、以下に定義の用語を用いて本発明を詳細に説明する。

「アルキル」という用語は、別段の定義がない限り、炭素数1～15の基から誘導される1価のアルカン（炭化水素）を指し、炭素数が2以上の場合は、二重結合または三重結合を有していても良い。該基は、直鎖、分岐または環状であることができる。好ましい直鎖または分岐のアルキル基には、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチルおよびt-ブチルがあ

る。好ましいシクロアルキル基には、シクロペンチルおよびシクロヘキシルがある。

アルキルにはさらに、シクロアルキレン部分を有するかまたは該部分によって中断された直鎖または分岐のアルキル基も含まれる。その例としては、以下のものがある。



式中、 $x + y = 0 \sim 10$ であり、 $w + z = 0 \sim 9$ である。

アルキル基のアルキレン部分および1価のアルキル部分は、シクロアルキレン部分に対して、いずれか可能な結合箇所で結合することができる。

置換アルキルが存在する場合それは、各部分に関して定義される 1 ~ 3 個の基で置換された、上記で定義の直鎖、分岐または環状のアルキル基を指す。

「アルケニル」という用語は、炭素数 2 ~ 15 であって、1 個以上の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。好ましいアルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニルおよびシクロヘキセニルなどがある。アル

キルに関して前述したように、アルケニル基の直鎖、分岐または環状部分は二重結合を有することができ、置換アルケニル基が与えられる場合には置換されても良い。

「アルキニル」という用語は、炭素数 2 ~ 15 であって、1 個以上の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。炭素 - 炭素三重結合は 3 個まで存在することができる。好ましいアルキニル基には、エチニル、プロピニルおよびブチニルなどがある。アルキルに関して前述したように、アルキニル基の直鎖、分岐または環状部分は三重結合を有することができ、置換アルキニル基が与えられる場合には置換されても良い。

「アルコキシ」という用語は、直鎖または分岐の形状で指定された長さの基を指し、炭素 2 個以上の長さがある場合には、二重結合または三重結合を有しても良い。そのようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペント

キシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシなどがある。

「ハロゲン」という用語は、ハロゲン原子であるフッ素、塩

素、臭素およびヨウ素を含むものとする。

アリールとは、例えばフェニル、置換フェニルなどの基のような芳香環ならびにナフチル、インダリル、ビフェニルなどの縮合した環を指す。そのようにアリールは、炭素数6以上の1以上の環を有するものであり、そのような環は2個まで存在し、その炭素数は10個以下であり、隣接する炭素間に交互の（共鳴）二重結合がある。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。アリール基もやはり、1～3個のC₁～C₁₅アルキル、ハロゲン、-OR²、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されていても良い。好ましい置換アリールには、1個または2個の基で置換されたフェニルおよびナフチルがある。

「ヘテロアリール」という用語は、5員または6員の環を有する単環式芳香族炭化水素あるいは8～10員の二環式芳香族基であって、1以上のヘテロ原子O、SもしくはNを有し、炭素原子もしくは窒素原子が結合箇所であり、別の炭素原子が

OもしくはSから選択されるヘテロ原子によって置き換わっていても良く、1～3個の別の炭素原子が窒素ヘテロ原子によって置き換わっていても良いものを指す。ヘテロアリール基は、1～3個のC₁～C₁₅アルキル、ハロゲン、-OR²、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、-CF₃、-OCF₃、N(R²)₂、ニトロ、-N(R²)C(O)R²、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²から選択される3個以下の基で置換されていても良い。

そのように、ヘテロアリールには、1以上のヘテロ原子を含む芳香族基または部分的芳香族基が含まれる。その種のものの例としては、チオフェン、オキサジアゾール、イミダゾピリジン、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、テトラゾール、イミダゾール、ピリミジン、ピラジン、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドール、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニルおよびトリアジンがある。

「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」という用語は、

環の炭素の1個が、O、S、SO、SO₂もしくはNから選択されるヘテロ原子によって置き換わっており、3個までの別の炭素原子がヘテロ原子によって置き換わっていても良いシクロアルキル基（非芳香族）を指す。

複素環は、炭素または窒素で連結しており、炭素連結であって窒素を含む場合、その窒素はR²によって置換されていても良い。複素環の例としては、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾリニル、ピペラジニル、ピロリジン-2-オンイル、ピペリジン-2-オンイルなどがある。

上記の用語のある種のものは、上記式において複数回使用されている場合があるが、そのような場合には、各用語は他のものに対して独立に定義されるものとする。

「医薬的に許容される塩」という用語に含まれる塩とは、遊離塩基と安定な有機酸もしくは無機酸との反応によって製造される本発明の化合物の無毒性塩を指す。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸、炭酸塩、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、エディシル酸塩(Edisylate)、

エストル酸塩(Estolate)、エシル酸塩(Esylate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩(Napsylate)、硝酸塩、N-メチルグ

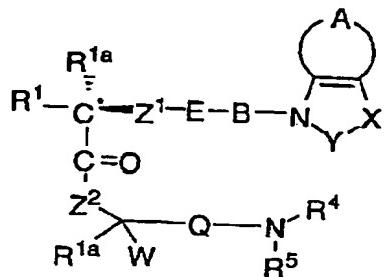
ルカミン・アンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボネート（Embonate））、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩および吉草酸塩などがある。

本発明の化合物は 1 以上の不斉炭素原子を有する場合があり、ラセミ体および光学活性体として存在する場合がある。それらは化合物はいすれも、本発明の範囲に含まれるものと想到される。従って、化合物がキラルの場合、他方を実質的に含まない個々のエナンチオマーは本発明の範囲に含まれるものであり、さらには、2 種類のエナンチオマーの全ての混合物も含まれる。さらに、本発明の化合物の多形および水和物も本発明の範囲に含まれる。

分子上の各種置換基の性質に応じて、本発明の化合物には不斉中心が存在する場合がある。そのような各不斉中心は独立に 2 種類の光学異性体を与え、可能な光学異性体およびジアステレオマーの混合物ならびに純粋もしくは部分的に純粋な化合物はいすれも、本発明の範囲に含まれる。式 I で星印にて表される不斉炭素原子の場合、示してある構造の面に関して窒素置換基が上側にあり、R' が下側にある化合物の方が、相対的にソマトスタチン作動薬としての活性が高く、従ってより好ましいことが認められている。等価な表現として、R' と N 置換基を構造の面内に置き、C = O 基を上側とする。この配置は、D-アミノ酸に存在するものに相当する。ほとんどの場合これは、R-配置と称される。ただしそれは、R-またはS-の立体化学の帰属を行うに際して使用される R' がどのようなものであるかによって変わる。さらに、本発明の最も好ましい化合物の一部の配置を示す。星印を有する式 I 中の炭素原子が、明らかであって通常 D-配置のものである場合、各追加の立体中心が存在するたびに 2 倍以下のジアステレオマーが生じる。これらのジアステレオマーは本発明において示したように、任意にジアステレオマー 1 (d₁)、ジアステレオマー 2 (d₂) などと称

し、所望に応じて、本明細書に記載の方法に従って、個別の合成またはクロマト

グラフィー分離を行うことができる。それらの絶対的立体化合物は、必要に応じて、絶対配置が公知である不斉中心を有する試薬を用いて誘導体化した結晶生成物または結晶中間体のX線結晶解析によって決定することができる。



II

「薬理上有効量」という用語は、研究者または臨床医が求める組織、系、動物またはヒトの生理的もしくは医学的応答を引き出す薬剤もしくは医薬品の量を意味するものとする。

「置換された」という用語は、指定の置換基による複数の置換を含むものとする。

複数の置換基部分が開示または特許請求されている場合、該置換化合物は独立に、1以上の開示もしくは特許請求されている置換基部分によって1回または複数回置換されていても良い。

本発明の化合物はソマトスタチン作動薬として作用する能力

を有することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、ソマトスタチンまたはそれが調節するホルモンが関与すると考えられる障害の治療および予防のための薬理作用物質として有用である。そのような障害の例については前記にて示してあるが、糖尿病、先端肥大症、神経病性疼痛、再狭窄、関節炎および癌などがある。本発明の化合物はさらに、他の治療薬と併用することもできる。例えば糖尿病治療の場合、そのような薬剤にはメトホルミンその他のビグアニド類、アカルポース、スルホニル尿素類、チアゾリジンジオン類その他のインシュリン増感剤などがあり、該増感剤には、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体- γ (PPAR- γ)、インシュリン、インシュリン様成長因子I、グルカゴン様ペプチドI (g I)

p - I) およびデクスフェンフルラミン (dexfenfluramine) などの満腹促進剤に対して作動薬として機能する化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物は、錠剤、カプセル（それぞれ、持続製剤および徐放製剤を含む）、丸薬、粉剤、粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップおよび乳濁液などの経口投与製剤の形で投与することができる。同様にそれらは、静脈投与剤（ボ

ーラス投与および点滴の両方）、腹腔内投与剤、皮下投与剤または筋肉投与剤で投与することもでき、それらはいずれも、製薬分野の当業者に公知の製剤を用いるものである。有効かつ無毒性の量の所望の化合物を子宮収縮抑制薬として用いることができる。

本発明の化合物を用いる投与法は、患者の種類、動物種、年齢、体重、性別および医学的状態；治療対象の状態の重度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに使用される特定の化合物または該化合物の塩などの多様な要素に応じて選択される。通常の技術を有する医師または獣医であれば、状態の進行の予防、消失または停止するのに必要な薬剤の有効量を容易に決定・処方できる。

上記で示した効果を得るべく使用する場合、本発明の化合物の静脈投与用量または経口投与用量はそれぞれ、約 0.001 ~ 5 mg / kg および 0.1 ~ 50 mg / kg である。有利には本発明の化合物は 1 日 1 回投与で投与することができるか、あるいは総 1 日用量を 1 日 2 回、3 回または 4 回の分割投与で投与することができる。さらに、本発明における好ましい化合物を、好適な経鼻媒体の局所使用を介して経鼻剤で、あるいは

当業者には公知の経皮皮膚膏薬の形態を用いて経皮的経路を介して投与することができる。経皮的投与系の形態で投与するには、当然のことながら、投与法を通じて間歇的ではなく連続的に投与を行う。

本発明の方法においては、上記で詳細に説明した化合物は有効成分を形成することができ、所期の投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル、エリキシル剤、シ

ロップなどに関して好適に選択され、従来の製薬上の実務に適合する好適な医薬用の希釈剤、賦形剤もしくは担体（本明細書では総称して「担体」材料と称する）との混合で投与するのが普通である。

例えば、錠剤またはカプセルの形で経口投与する場合、エタノール、グリセリン、水などの経口用で無毒性の医薬的に許容される不活性担体と活性薬剤成分とを組み合わせることができる。さらに、所望または必要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤を、混合物に組み入れることもできる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはβ-ラクトースなどの天然糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム類、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、

ロウなどがある。上記の製剤で使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロール、寒天、ペントナイト・ザンタンガム（*zanthan gum*）などがあるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物は、小单ラメラ小胞、大单ラメラ小胞および多ラメラ小胞などのリポソーム投与系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類などの各種リン脂質から形成することができる。

本願を通じて、以下の略称は下記の意味で使用する。

B_u : プチル

B_n : ベンジル

B_OC、B_Oc : t-ブチルオキシカルボニル

B_OP : ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ・トリス／ジメチルアミノ) ホスホニウム

c_al c. : 計算値

C_BZ、C_bz : ベンジルオキシカルボニル

C D I : N, N' -カルボニルジイミダゾール

D C C : ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C M : 塩化メチレン

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M F : N, N' -ジメチルホルムアミド

D M A P : 4 -ジメチルアミノピリジン

D S C : N, N' -ジスクシニミジルカーボネート

E D C : 1 - (3 -ジメチルアミノプロピル) - 3 -エチルカルボジイミド塩

酸 塩

E I - M S : 電子イオン質量スペクトル分析

E t : エチル

E t O A c : 酢酸エチル

E t O H : エタノール

e q. : 当量

F A B - M S : 高速原子衝撃質量分析

H O A c : 酢酸

H O B T, H O B t : ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

K H M D S : カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

L A H : 水素化リチウムアルミニウム

L H M D S : リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

M e : メチル

M e O H : メタノール

M F : 分子式

M H z : メガヘルツ

M P L C : 中圧液体クロマトグラフィー

N M M : N -メチルモルホリン

N M R : 核磁気共鳴

P h : フェニル

P r : プロピル

p r e p . : 製造

T F A : トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

T L C : 薄層クロマトグラフィー

T M S : トリメチルシラン

本発明の化合物は、哺乳動物における各種ホルモンおよび栄養因子の分泌を阻害する効果を有し得る。該化合物を用いて、先端肥大症；癌様腫、V I P 產生腫瘍、胰島細胞腫およびグル

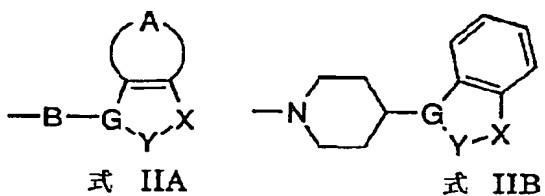
カゴン產生腫瘍などの内分泌性腫瘍；あるいは糖尿病ならびに網膜症、神経症および腎症などの糖尿病関連の病気などの障害の治療において、G H、インシュリン、グルカゴンおよびプロラクチンなどのある種の内分泌を抑制することができる。さらに、該化合物を用いて、脾炎、瘻孔、出血性潰瘍およびA I D S やコレラなどの疾患に関連する下痢などの障害の治療のために、脾臓、胃および小腸での外分泌を抑制することもできる。本発明の化合物を投与することで治療可能なI G F - 1などの栄養因子（ならびに、一部の内分泌因子）の自己分泌またはパラタリン分泌が関与する障害には、乳癌、前立腺癌および肺癌（小細胞性および非小細胞性の両方の類上皮腫）ならびに肝癌、神経芽細胞腫、結腸および脾臓の腺癌（導管型）、軟骨肉腫および黒色腫、ならびに血管形成術後の人工血管関連のアテローム性動脈硬化および再狭窄などがある。脳内のソマトスタチンは、サブスタンスP (N K - 1) のニューロン性放出を阻害し、N K - 1拮抗薬は抗鬱薬としての際立った用途を有することが明らかになっている。従って本発明の化合物は、抑鬱治療においても有用である。

本発明の化合物はさらに、神経性炎症の仲介物質（例：サブ

スタンスPまたはタキキニン類）を抑制する上でも有用であり、慢性関節リウマチ；乾癬；日焼け、湿疹その他の搔痒発生源に関連するような局所炎症；ならび

に喘息を含むアレルギーの治療において有用であると考えられる。本発明の化合物はさらに、中枢神経系における神経調節物質として機能することもでき、アルツハイマー病および他の形態の痴呆、疼痛（神経病性および内臓性の疼痛を含む）および頭痛の治療において有用な利用分野を有する。さらに、肝硬変および食道静脈瘤などの血行不良が関与する障害において、本発明の化合物は細胞保護を行なうことができる。

本発明の式 I の化合物の製造は、順次または集中的な合成経路で行うことができる。わかりやすくするため、B が 4-ピペリジニルであり、A が未置換の縮合ベンゾ環である式 I の特殊な場合（式 I IA）を、ここでは示してある。異なった芳香環もしくは非芳香環と縮合した、及び／又はそれらの環に別の置換基を有する化合物は、本明細書に示した方法を当業界で公知の手順で若干の変更を加えることにより、容易に製造することができる。式 I の化合物の製造を詳細に説明する合成を、以下の反応図式で示す。



「標準的ペプチドカップリング反応条件」という表現が本明細書では繰り返し出てくるが、それは、H O B Tなどの触媒存在下で、塩化メチレンなどの不活性溶媒中、E D C、D C CおよびB O Pなどの酸活性化剤を用いて、カルボン酸とアミンとをカップリングさせることを意味するものである。「混合尿素形成」という表現は、ホスゲンまたはC D I、D S Cもしくはクロロギ酸p-ニトロフェニルなどのホスゲン相当物を用いることで、2種類の異なるアミンを変換して、その混合尿素を形成することを指す。その反応には、塩化メチレン、T H FおよびD M Fまたはそれらの混合液などの不活性溶媒中、N M M、T E AもしくはD I E Aなどの塩基存在下で、ホスゲンまたは相当物とアミンとを反応させ、次に第2のアミンとN M M、T E AもしくはD I E Aなどの塩基を加えるという段階が関与する。アミン類およびカルボン酸類に保護基を使用して、所望の反応を促

進し、望ましくない反応を低減することは、よく知られている。存在し得る保護基を外すのに必要な条件は、グリ

ーンらの著作に記載されている (Greene, T, and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)。CBZおよびBOCが広く使用されているが、それらの脱離条件は当業者には公知である。例えばCBZ基の脱離は、エタノールなどのプロトン溶媒中、パラジウム-活性炭などの貴金属もしくはそれの酸化物存在下での接触水素化等の多くの方法によって行うことができる。他の潜在的な反応性官能基が存在するために接触水素化が禁忌である場合、CBZ基の脱離は、臭化水素の酢酸溶液による処理あるいはTFAおよびジメチルスルフィドの混合物による処理によって行うこともできる。BOC保護基の脱離は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩化水素ガスなどの強酸によって行うことができる。

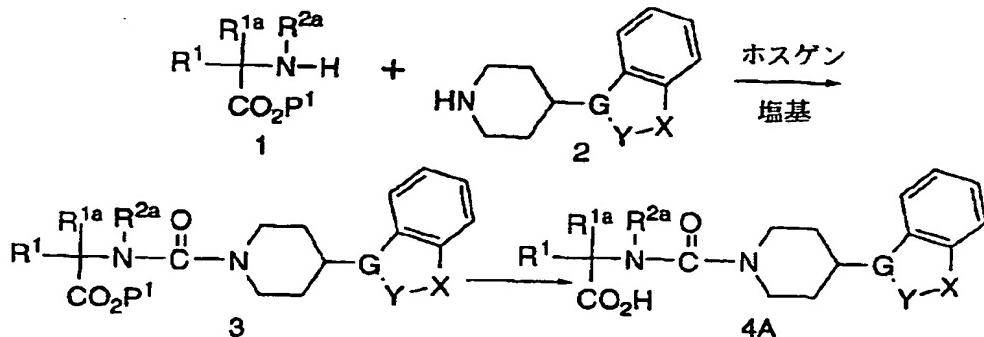
式1の化合物の合成で必要な保護アミノ酸誘導体は、多くの場合市販されており、その保護基 (P^1) は例えば、メチル基、アリル基またはベンジル基である。他の保護アミノ酸は、文献的方法 (Williams, R.M., Synthesis of Optically Active α -Amino Acids, Pergamon Press:Oxford, 1989) によって製造することができる。式2のピペリジン類の多くが、市販されて

いるか文献で公知であり、他のものは、類縁の化合物について前述した文献的方法に従って製造することができる。それらの方法の一部を、以下の図式に示してある。精製手順には、結晶化、順相もしくは逆相のクロマトグラフィーなどがある。

本発明の化合物は、容易に入手可能な原料、試薬および従来の合成手順を用いて、以下の図式もしくはその変法に従って、容易に製造することができる。これらの反応において、当業者には公知であるものを使用することが可能であるが、それについてはあまり詳細には言及しない。別段の断りがない限り、 R^1 、 R^{1*} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、G、Y、X、Z¹、Z²、W、Q、E、Bなどについての定義

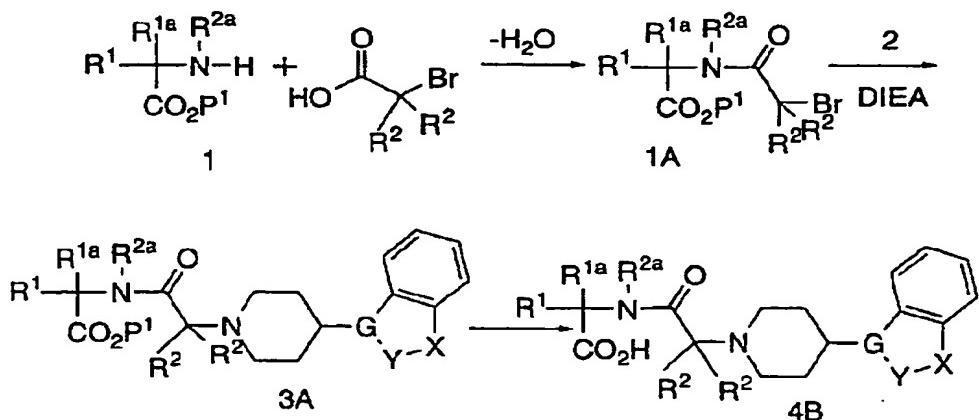
は、上記で説明した通りである。

図式 1



式 4 A の中間体は、図式 1 に示した方法に従って合成することができる。保護アミノ酸 1 と式 2 のピペリジンとの間の混合尿素形成は、ホスゲンまたは CDI 、 DSC もしくはクロロギ酸 p - ニトロフェニルなどのホスゲン相当物を用いて、通常の尿素形成反応下で簡便に行われる。P¹ 保護基の脱離は、ほとんどのエステルについてケン化により、あるいは P¹ がベンジルの場合には接触水素化によって、あるいは P¹ がアリルの場合にはパラジウム (0) に基づく均一触媒反応によって行うことができる。中間体 4 A は、図式 2 に示したように、式 I の分子の残りの部分が変わったソマトスタチン作動薬合成用の共通の中間体として使用することができる。

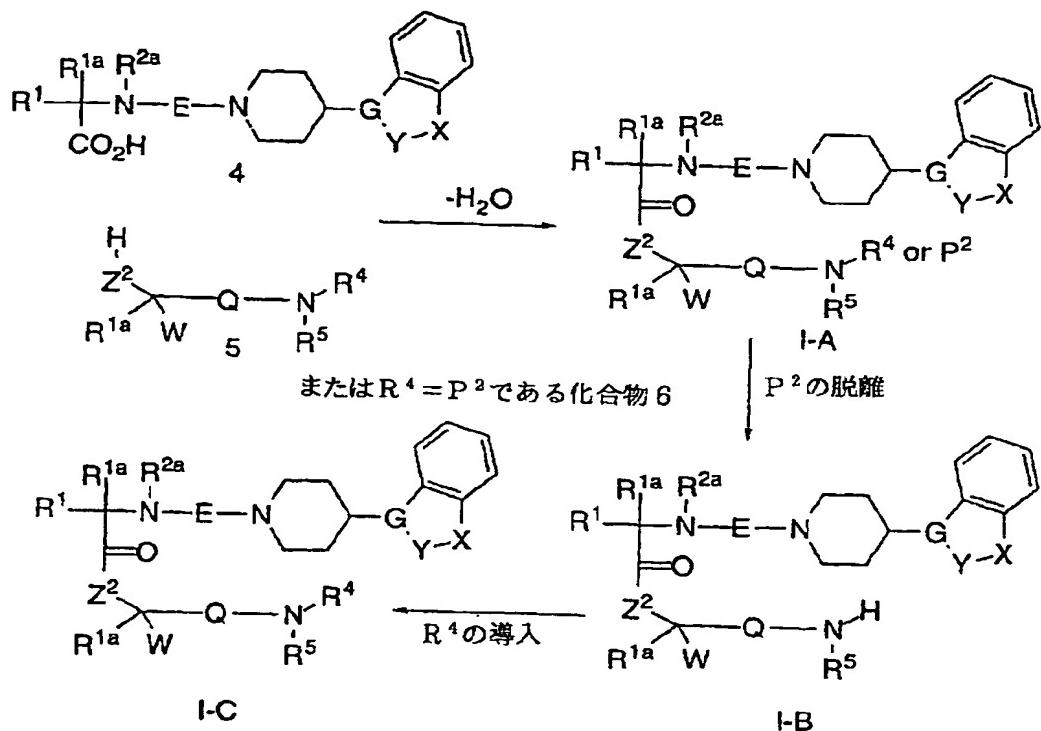
図式 1 A



式 4 B のアミド中間体の製造は、図式 1 A に示した方法に従って行うことができる。保護アミノ酸 1 と 2 - ブロモ酢酸などの 2 - ハロ酸との標準的なペプチド

カップリング反応により中間体 1Aを得て、それを式2のアミンと反応させると、DIEAなどの非求核性塩基の存在下で、3Aの化合物が得られる。P1保護基は、前述の方法に従って脱離させることができる。

図式2

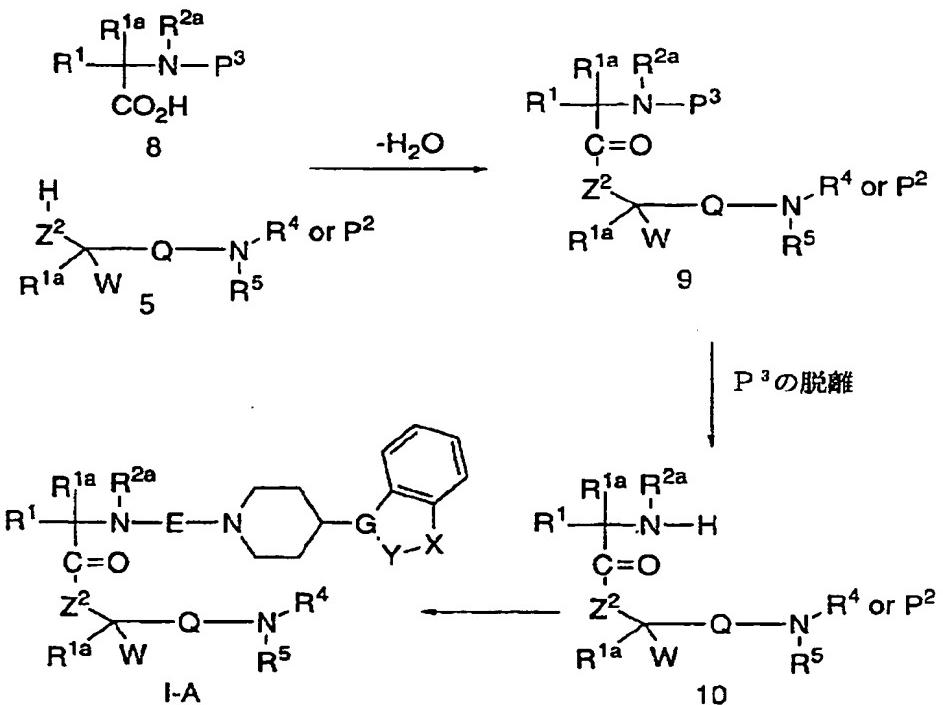


式4の中間体を、 Z^2 が酸素または置換窒素である式5の中間体（または R' が P^2 である式6の中間体）にカップリングさせ

て、標準的なエステルもしくはペプチドカップリング反応条件下で、式1-Aの化合物を得ることができる。 P^2 は、BOC、Cbzなどのアミン保護基である。式5の選択的保護ジアミン類またはアミノアルコール類の多くは、市販されているかあるいは文献で公知であり、他のものは、類縁化合物について記載された文献的方法に従って製造することができる。それらの方法の一部を以下の図式に示してある。さらに、 R' または R^5 が水素である場合、 P^2 が上記で定義の保護基である保護アミノ酸6をカップリング反応に用いる。I-Aにおける P^2 を脱離させてI-Bを与える反応は、上記のようにして行うことができる。次に、上

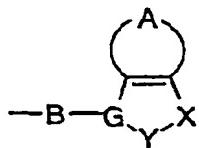
記で定義の R' を、当業界で公知の手順に従って導入して、一般式 T-C の化合物を得ることもできる。例えば、R' が置換アルキル基である場合、エポキシドの還元的アミノ化または開環により、あるいはアルキルハライドによるアルキル化によって、それを導入することができる。R' がアミジノ基である場合、硝酸 1-アミジノ-3, 5-ジメチルピラゾール (Methods Enzymol., 25b, 558, 1972) などの試薬によってそれを導入することができる。

図式 3



別法として、化合物 5 を原料として式 I の化合物を製造することができる。P³ が例えれば BOC、Cbz、Fmoc などである保護アミノ酸誘導体 8 は、多くの場合市販されている。N-保護アミノ酸 8 を、Z² が酸素または置換窒素である式 5 の中間体にカップリングさせて、標準的なエステルもしくはペプチドカップリング反応条件下で、式 9 の化合物を得ることができる。式 8 における保護基は、P² の脱離を起こすことなく、それを脱離させることができるという基準で選択する。P² 保護基を脱離

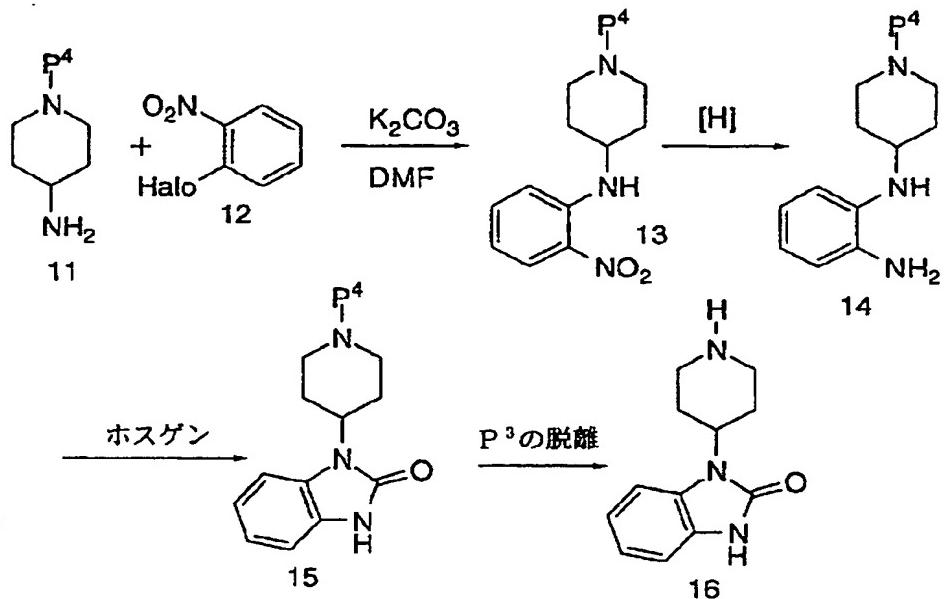
させて化合物10を得る場合、図式1および図式1Aに記載の手順に従って、その化合物を式I-Aの化合物にさらに変換することができる。化合物I-AをさらにI-BおよびI-Cに変える手順は、図式2に示してある。



式 II

本発明の範囲に含まれる式IIIの化合物の製造は、当業界で公知の方法によって行うことができる。未置換縮合ベンゾ環として示したAを有するピペリジン類について、以下の図式にそのような方法を示してある。本明細書で定義している他の環状化合物または環に異なる置換を有する化合物あるいはその両方の製造に、類似の方法を用いることができる。わかりやすくするために、以下の図式でのベンゾ環は、未置換として描いてある。ベンゾ環上に別の置換基を有する化合物は、当業界で公知の手順により本明細書に記載の方法に若干の変更を加えることで、容易に製造することができる。

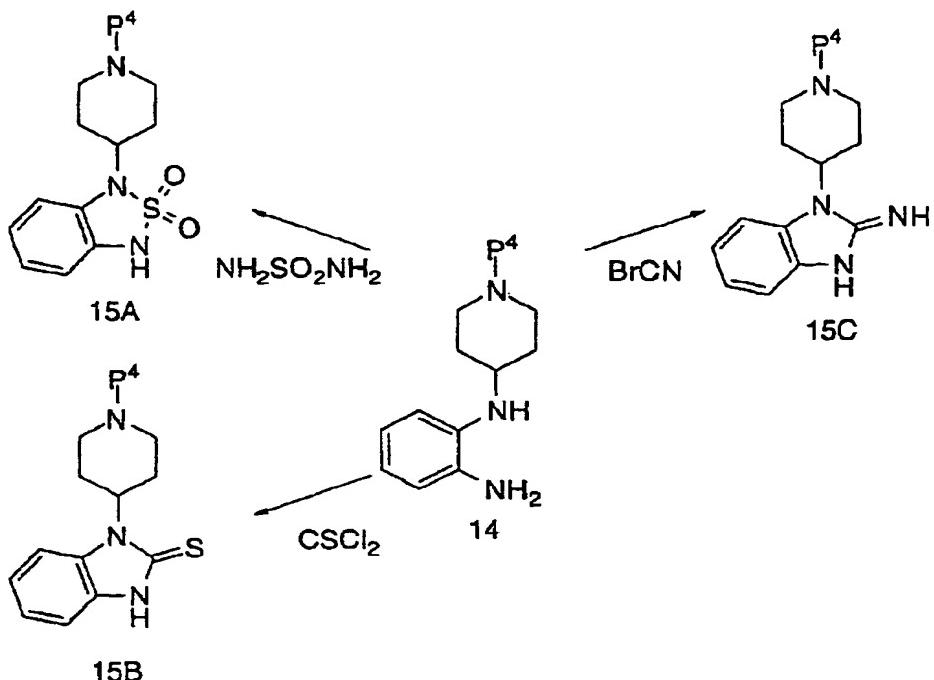
図式4



置換のないピペリジニルベンズイミダゾリノン 1-6 は市販品である。ベンゼン環に置換基を有する誘導体は、文献記載の方法 (J. Med. Chem., 30, 814-819 (1987) および米国特許第 3,910,930 号; 引用によって本明細書に含まれるものとする) に従って、図式 4 に示した方法により製造される。P' は、ベンジル、メチル、BOC、Cbz、エチルオキシカルボニルなどの保護基である。そこで、P' が C(O)OEt である市販の 4-アミノピペリジン 1-1 と置換 o-ハロニトロベンゼン 1-2 との縮合によって、ニトロ化合物 1-3 が得られる。ニトロ基のアミンへの還

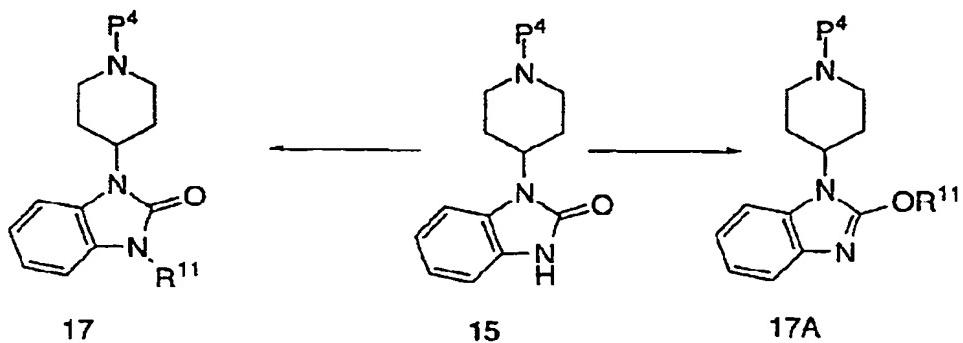
元は、エタノールなどのプロトン性溶媒中、ラネー Ni、パラジウム炭素もしくは白金-炭素などの触媒による接触水素化によって行うことができる。閉環は、塩基の存在下、ホスゲンまたは DSC、CDI などのホスゲン相当物によって行うことができる。保護基 P' の脱離は、C(O)OEt の場合にはアルカリ加水分解によって、あるいはグリーンらの著作 (Greene, T., and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991) に記載のような標準的脱保護条件によって行うことができる。

図式 5



同様に、式 I の化合物で Y で定義される他の基は、図式 5 に示した反応に従つて製造することができる。そこで、環状スルファミド 15 A は、ジアミン 14 とスルファミドとを反応させることで製造することができる。塩基存在下にジアミン 14 とチオホスゲンもしくはその相当物とを反応させることで、チオ尿素 15 B が得られ、臭化シアンと反応させることで、化合物 15 C が得られる。保護基 P' は、前述の方法に従つて脱離することができる。

図式 6

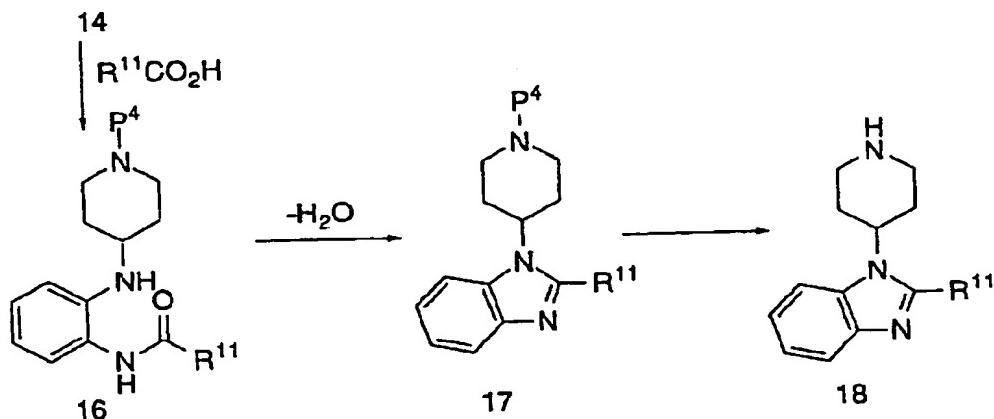


ピペリジンの窒素を適切な保護基 P' で保護して、アルキル化、アシリル化等を行うことで、ベンズイミダゾロン類を修飾して、置換基 R¹¹ を導入することが

できる。同様に、化合物 15A～C および 14D を、式 I の X および Y によって定義されたように修飾することができる。保護基 P⁴ は、該保護基の脱離の際に

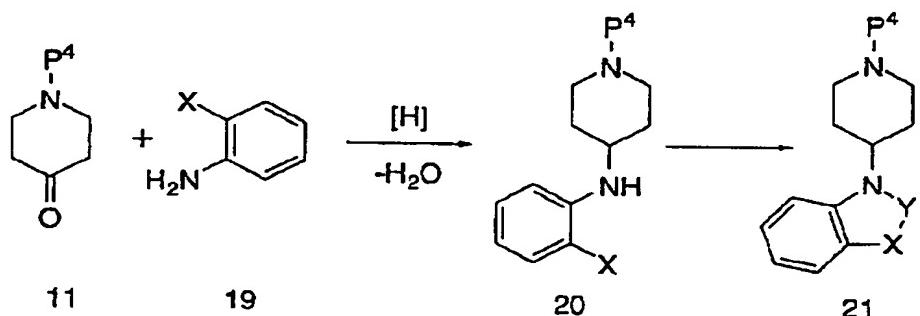
R¹¹ の脱離や変化が起こらないように選択する。

図式 7



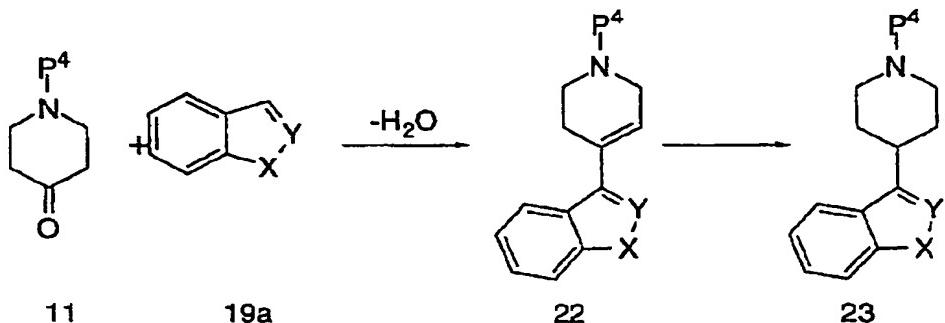
R¹¹ が環に直接結合している場合、そのような化合物は図式 7 に従って製造することができる。化合物 14 をカルボン酸または相当物とカップリングさせ、次に脱水条件下で閉環することで、化合物 17 が得られる。P⁴ 保護基を脱離させることで、化合物 18 が得られる。

図式 8



別法として、X が -OH、-NH₂、-NR¹¹H、-SH、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂NR¹¹H、-CH₂SH 等であるオルト置換アニリン化合物 19 を、保護 4-ピペリジノン 11 で還元的にアミノ化して、化合物 20 を得ることができる。前述の化学反応によって、閉環を行うことができる。

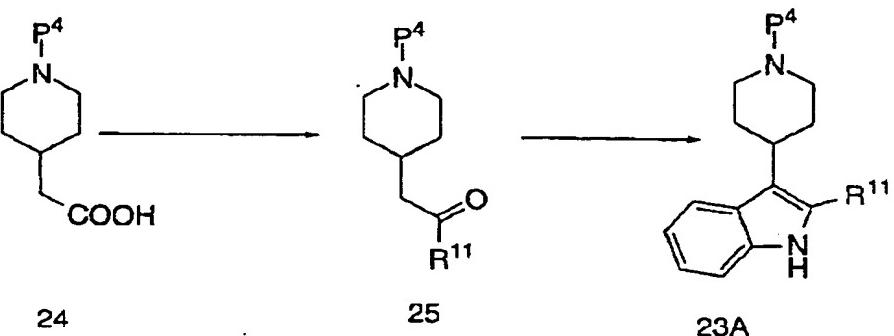
図式 9



別途製造では、XがO、S、NHもしくはN-アルキルであり、YがCH、COH、COR¹¹、CHもしくはNである19aなどの電子豊富芳香族化合物と保護4-ピペリジノン11との酸触媒カップリング反応が関与する。この方法によって得られる4-置換テトラヒドロピペリジン22は、図式1～8に詳細に記載した化学反応を利用することで、本発明の化合物に変換することができる。メタノール等のプロトン性溶媒中、白金もしくはパラジウム触媒を使用して、4-置換テトラヒドロピリ

ジン22を水素化して、式23のピペリジンを得ることができ、それをさらに変換して、式Iの本発明の化合物を得ることができる。

図式10

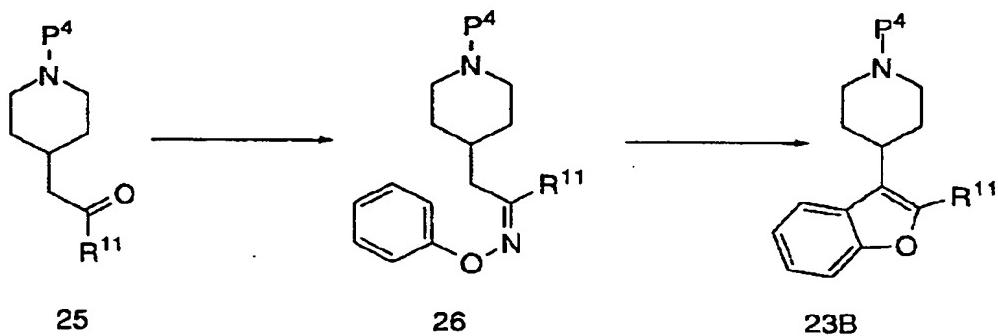


X = NHであり、Y = CR¹¹であり、R¹¹がHもしくはアルキルである化合物23の具体的なインドール体は、ケトンもしくはアルデヒドおよび芳香族ヒドランを原料とするフィッシャーのインドール合成法 (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 563(1981); J. Chem. Soc., 3175(1957)) を用いて製造することができる。具体

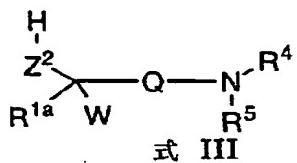
的には、式 23A のピペリジンは、図式 10 に示した方法に従って、保護ピペリジン酢酸化合物 24 から製造することができる。公知のカルボン酸 24 の相当するアルデヒドもしくはケトンへの変換は、当業界で公知の各種条件によって行うことができる。例えば、ベンゼンもしくは四塩化炭素など

の不活性溶媒中、オキサリルクロライドもしくは塩化チオニルなどで 24 を処理することで、相当する酸塩化物を得て、それをローゼムント (Rosemund) 還元によってアルデヒド 25 ($R^{11} = H$) に変換する。その変換は、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンアミドを、グリニヤール試薬と反応させてケトンを得るか、LAH と反応させてアルデヒドを得る Wienreb 法によっても行うことができる。ほとんどのヒドラジン類が、市販品であるか文献的に公知であり、それに従って製造することができる。フィッシャーのインドール合成条件下で、ケトン 25 とヒドラジンとを縮合させることにより、インドール化合物 23A が得られる。保護基 P^4 を標準的な方法によって脱離させ、図式 1 ~ 8 に示した化学反応によって本発明の化合物に変換することができる。

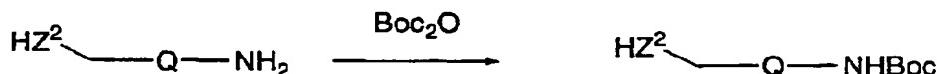
図式 1-1



o-アリールオキシムから式 23B のベンゾフランを得る類似の合成を、図式 1-2 に示したような 25 から 26 への変換によって例示してある (Tetrahedron Lett., 2867 (1967) 参照)。

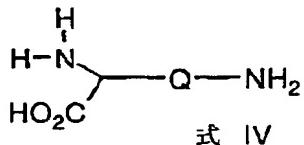


多くの場合、本発明の範囲に含まれる式 I I I の化合物または該化合物のモノ保護体は、市販されているか当業界では公知である。Z²がNHもしくはOであり、R^{1a}、W、R⁵およびR⁴がHであり、Qが(C₂H_x)_x(xは1~7)である最も簡単な場合、該式はジアミンまたはアミノアルコールを表し、そのいずれも市販されている。モノBoc保護ジアミンは、過剰のジアミンとBoc₂Oとをメタノール中で反応させることで製造することができ、Boc保護アミノアルコールは、アミノアルコールとBoc₂Oとを反応させることで製造することができる。



上記の手順は、R^{1a}およびWが前記で定義した基である式

I I I の化合物にも応用することができる。



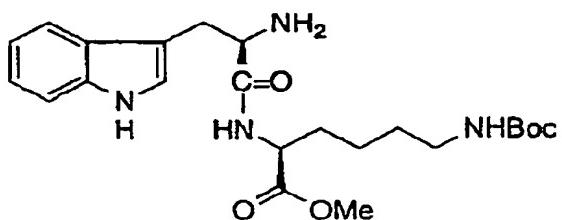
式 I V の化合物はアミノ酸を表し、それは多くの場合市販されている。例えば、Qが(C₂H_x)_xの場合、その構造はリジンを表し、Qが(C₂H_x)_xの場合、構造はオルニチンを表す。それらのアミノ酸の多くが、各種保護された形で入手可能である。それらに修飾を施して、本願の範囲で定義される化合物を得ることができる。例えば、適切に保護された2個のアミノ基により、アルントーアイスター(Arndt-Eistert)反応によって、カルボン酸を次に高次の相同体に変換したり、あるいはアミドまたはエステルなどの相同酸の誘導体とすることができます。その酸はさらに、定義した通りの各種アミンによって、アミドに変換すること

もできる。酸をアルコールまで還元し、それをアルキル化によってエーテルに変換するか、あるいは当業者に公知の方法で還元することができる。

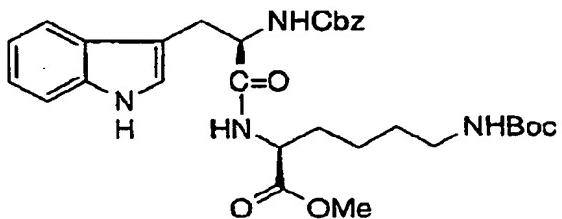
本発明の好ましい化合物は、以下の実施例に具体的に記載した化合物のいずれかまたは全てである。しかしながら、これら

の化合物は、本発明と見なされる唯一の範囲を構成していると解釈すべきものではなく、該化合物またはその部分の組み合わせ自体が、一つの範囲を構成できるものである。以下、実施例によって本発明の化合物の製造についての詳細を説明する。以下の製造手順の条件および工程に公知の変更を加えることで、これらの化合物を製造できることは、当業者であれば容易に理解できよう。別段の断りがない限り、温度は全て℃単位である。

中間体1



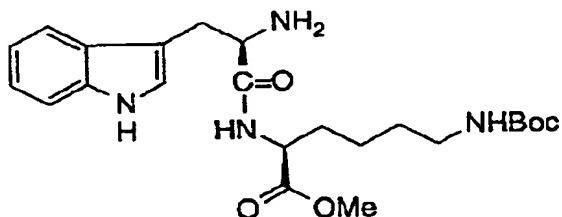
段階A



市販の N-Cbz-D-トリプトファン (10.4 g, 30.6 mmol)、
N-e-t-Boc-L-リジンメチルエステル

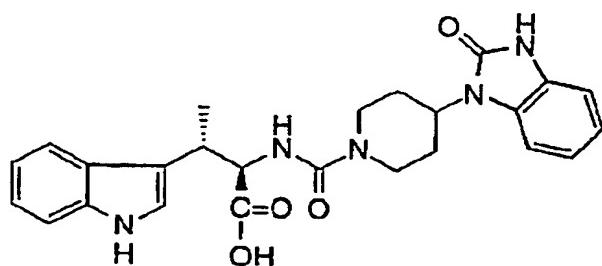
塩酸塩 (9.55 g, 32.2 mmol)、HOBT (6.21 g, 46.0 mmol) および DIEA (5.61 mL, 32.2 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、0°Cで EDC (8.81 g, 46.0 mmol) を、10

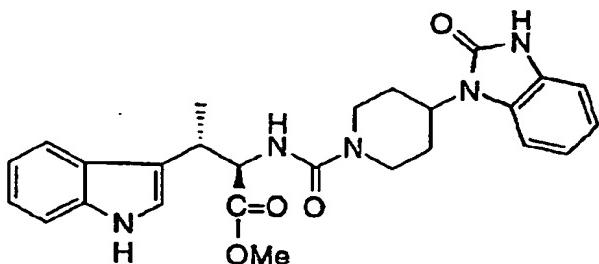
分間かけて数回に分けて加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の饱和溶液(100mL)に投入し、分液を行った。有機層を1N HCl、水およびブライン100mLずつでその順序にて洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色／白色固体17.8g(粗収率100%)を得た。

段階B:

上記生成物(17.8g、30.6mmol)およびパールマン触媒[含水20%Pd(OH)₂、炭素、1.8g]のメタノール(300mL)中混合物について、排気およびH₂バージを3回行い、H₂風船を用い、大気圧で2時間攪拌した。反応混合

物をセライト濾過し、TFA(3.5g、30.6mmol)を加え、得られた溶液を濃縮して白色固体を得た(16.3g、粗収率95%)。

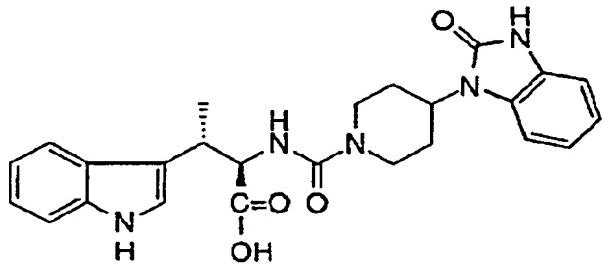
中間体2段階A:



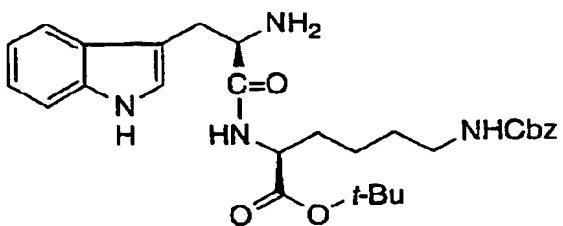
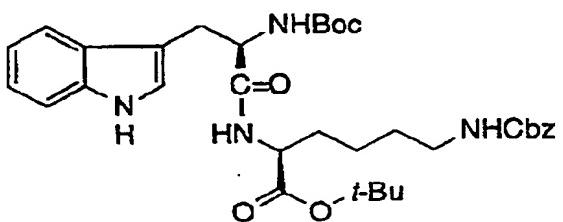
b-メチル-D-トリプトファンメチルエステル (6.00 g, 25.9 mmol) を、ジスクシニミジルカーボネート (6.95 g, 27.1 mmol) および D I E A (11.3 mL, 64.6 mmol) の塩化メチレン中混合物と混合した。反応混合物を 0.5 時間攪拌後、4-(2-ケト-1-ベンズ

イミダゾリニル)-ピペリジン (5.90 g, 27.1 mmol) を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N H C l (100 mL)、飽和 Na H C O₃ 溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) の順で洗浄し、Mg S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を M P LC (シリカ、5% メタノール / 酢酸エチル) で精製して、白色固体 7.55 g を得た。

段階 B :



前段階からのカップリング生成物 (7.55 g, 15.9 mmol) を T H F (30 mL) に溶かし、L i O H (2.67 g, 63.6 mmol) の 1 : 1 E t O H / 水 (60 mL) 溶液で処理し、室温で 4 時間攪拌した。3 N H C l を加えることで pH を約 2 ~ 3 に調節し、得られた溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Mg S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体 6.50 g を得た。

中間体3段階A:

市販のN-BOC-D-トリプトファン（15.2 g、50.0 mmol）、N-e-Cbz-L-リジンt-ブチルエステル塩酸塩（18.7 g、50.0 mmol）、HOBT（6.76 g、50 mmol）およびDIEA（8.71 mL、50.0 mmol）の塩化メチレン（350 mL）溶液に0℃で、10分間かけてEDC（12.5 g、65.0 mmol）を少量ずつ加えた。0℃で30分後、反応混合物を昇温させて室温とし、さらに4時間攪拌した。反応混合物を水（300 mL）に投入し、分液を行い、有機層を飽和NaHCO₃（250 mL）およ

びブライン（250 mL）の順で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、50%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、生成物27.5 gを白色固体として得た（收率88%）。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.12 (br s, 1 H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.31 ~ 7.38 (m, 6 H), 7.08 ~ 7.17 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.96 (br s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.9

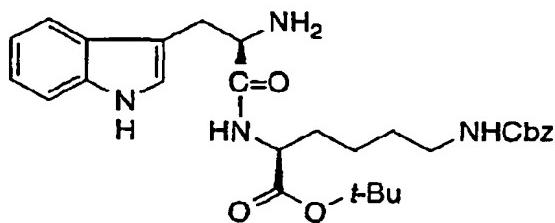
4 (b r s, 1 H)、4.49 (b r s, 1 H)、4.31 (見かけの b r d, J = 5, 2 Hz, 1 H)、3.22~3.30 (m, 1 H)、3.03~3.13 (m, 2 H)、2.93~3.02 (m, 1 H)、1.70 (b r s, 2 H)、1.43 (b r s, 9 H)、1.35 (s, 9 H)、0.64~0.85 (m, 2 H)

E S I - M S : C₂₉H₄₆N₄O₅

計算値 : 622

実測値 : 623 (M + H)

段階 B :



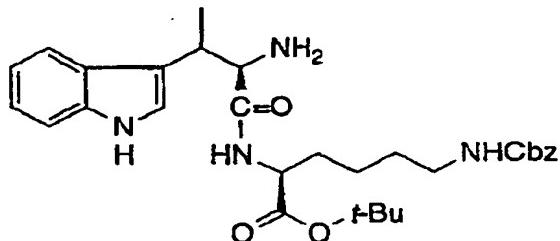
上記生成物 (10.0 g, 16.1 mmol) の酢酸エチル (75 mL) 溶液に 0°C で 2 分間 HCl ガスを吹き込んだ。反応混合物をさらに 10 分間攪拌し、濃縮して、所望の生成物と、該生成物の t-ブチルエステルが加水分解されて相当する酸になった副生成物との混合物 (3:2) 8.64 g を得た。

E S I - M S : C₂₉H₄₆N₄O₅

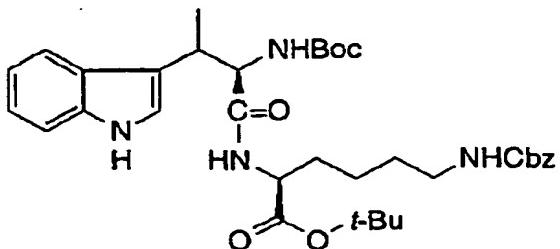
計算値 : 522

実測値 : 523 (M + H)

中間体 4

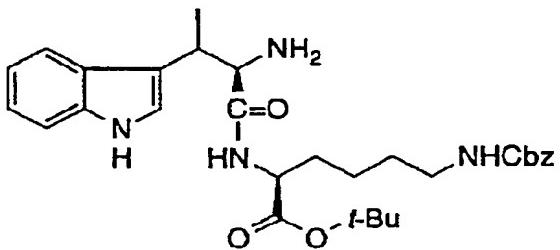


段階 A :

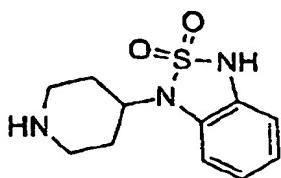
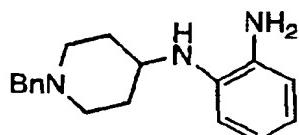


N - B O C - b - メチルトリプトファン (7 . 7 9 g , 2 4 . 5 m m o l) 、
N - e - C b z - L - リジン t - プチルエステル塩酸塩 (1 0 . 0 4 g , 2 6 .
9 m m o l) 、 H O B t (4 . 9 6 g , 3 6 . 7 m m o l) および D I E A (4
. 6 9 mL , 2 6 . 9 m m o l) の塩化メチレン (1 5 0 mL) 溶液に 0 ℃ で、
1 0 分間かけて E D C (7 . 0 4 g , 3 6 . 7 m m o l) を少量ずつ加えた。反
応混合物を昇温させて室温とし、3 . 7 5 時間攪拌し、飽和 Na H C O₃ 溶液 (1 0 0 mL) に投入した。有機層を分液し、1 N H C l (1 0 0 mL) 、水 (1 0 0 mL) およびブライン (1 0 0 mL) の順で洗浄し、無水 Mg S O₄ で脱
水し、濾過し、濃縮して、白色／黄色固体 1 4 . 5 g (粗収率 9 3 %) を得た。

段階 B :



上記 B O C - b - メチル T r p - L y s (C b z) O - t - プチル付加物 (5
5 4 m g , 0 . 8 7 0 m m o l) のメタノール (8 mL) 溶液に、メタンスルホ
ン酸 (2 5 1 m g , 2 . 6 1 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で 7 0 時
間攪拌した。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、塩化メチレン (5 0 mL) に溶かし、2 N Na OH 溶液 (4 0 mL) で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し
、無水 Mg S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体 2 8 0 . 1 m g (収率
6 0 %) を得た。H P L C 分析では、純度 9 3 % の所望のアミンであることが示
された。

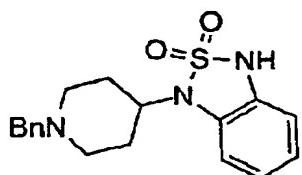
中間体5段階A:

市販の1-ベンジル-4-(2-ニトロアニリン)ピペリジン(5.00g、16.1mmol)を、Pd(OH)₂/C(20%、750mg)、メタノール(50mL)および濃HCl(13.3mL、161mmol)と混合した。混合物をH₂(ガス)(45psi)下で24時間攪拌し、セライト濾過し、濃縮した。得られた塩を塩化メチレンと2N NaOH溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物4.31gを赤色固体として得た。

E S I - M S : C₁₈H₂₁N,

計算値：281

実測値：282 (M+H)

段階B:

上記段階Aからの生成物(4.31g、15.3mmol)をスルファミド(1.70g、17.6mmol)のジグライム(60mL)溶液と混合し、混合物を還流させた。3.5時間後、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、2.5% NH₄O_H、22.5%メタノール/塩化メチ

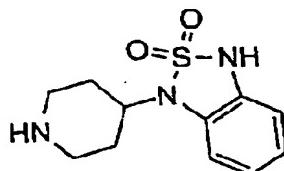
ン) による精製で、純粹な生成物 1. 61 g を得た。

E S I - M S : C₁₁H₁₅N₃O₂S

計算値 : 343

実測値 : 344 (M + H)

段階 C :



前記反応からの生成物 (558 mg, 1.62 mmol) を Pd(OH)₂/C (20%、100 mg)、メタノール (10 mL) および濃 HCl 溶液 (0.30 mL、3.3 mL) と混合し、H₂ (ガス) (50 psi) 下で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄し、新鮮な触媒 (100 mg) を用いて反応を繰り返した。さらに 24

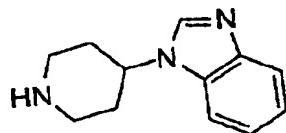
時間後、追加の触媒を加え (280 mg)、反応を H₂ (ガス) 下で 72 時間続いた。その時点での TLC は、原料が全て消費されたことを示していた。反応混合物をセライト濾過し、濾過ケーキを追加のメタノールで洗浄し、濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。

E S I - M S : C₁₁H₁₅N₃O₂S

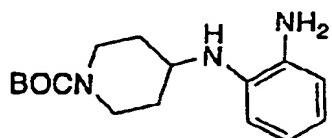
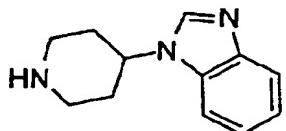
計算値 : 253

実測値 : 254 (M + H)

中間体 6



段階 A :

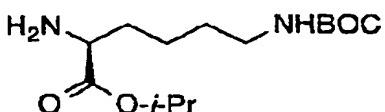
段階B:

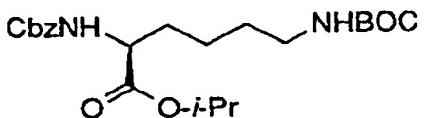
ギ酸（568mg、12.3mmol）を、0℃のAc₂O（1.05g、10.3mmol）に加え、得られた混合物を加熱して60℃とし、2.75時間攪拌し、冷却して室温とした。THF（5mL）を加え、溶液を冷却して-15℃とし、前記段階からの生成物（2.00g、6.86mmol）をTHF（5mL）溶液として加えた。0.5時間後、反応混合物を濃縮し（40℃で加熱）、得られた粗生成物をMPLC（シリカ、90%酢酸エチル/ヘキサン、次に100%酢酸エチル、次に4%メタノール/酢酸エチル）によって精製して、ベンズイミダゾール1.25gを得た。その中間体（1.21g、4.00mmol）を酢酸エチルに溶かし、その溶液にHCl（ガス）を10分間吹き込むことで、BOC基を脱離させた。溶媒を除去して、中間体Xを得た。

BOC中間体のESI-MS: C₁₇H₂₃N₃O₂

計算値: 301

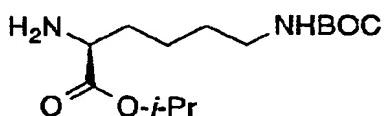
実測値: 302 (M+H)

中間体7段階A:



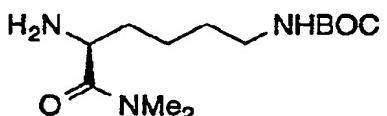
N - a - C b z - N - e - B O C - リジン (15.0 g, 39.4 mmol)、イソプロパノール (2.89 g, 47.3 mmol) および E D C (9.07 g, 47.3 mmol) の塩化メチレン (300 mL) 溶液を 0 ℃ とし、それに D M A P (5.06 g, 41.4 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、24時間攪拌し、塩化メチレン (200 mL) で希釈し、1 N 塩酸 (250 mL) で2回洗浄し、ブライン (250 mL) で1回洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、純粋な生成物 16.0 g (収率 96%) を得た。

段階 B :



前段階で製造した中間体 (16.0 g, 37.8 mmol) および 10% Pd (OH)₂/炭素 (1.6 g) のメタノール (150 mL) 中混合物を、磁気攪拌しながら、風船でのH₂ (ガス) で16時間処理した。反応混合物をセライト濾過し、濃縮して、所望の生成物 (10.8 g, 99%) を得た。

中間体 8

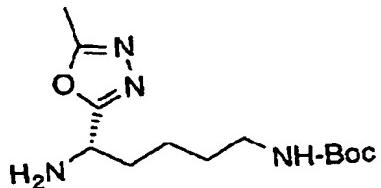


市販の N - a - C b z - N - e - B O C - リジン (10.0 g, 26.3 mmol)、ジエチルアミン水溶液 (2M溶液、15.8 mL, 31.5 mmol) および H O B t (3.73 g, 27.6 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液を 0 ℃ とし、それに E D C (6.05 g, 31.5 mmol) を少量ずつ5分間かけて加えた。溶液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を

塩化メチレン 200 mL で希釈し、1 N HCl (200 mL)、飽和 NaHCO₃ (200 mL) およびブライン (200 mL) の順で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体を得た。Cbz 保護基の脱離

を、製造例 6 (段階 B) の製造について前述したものと同じ方法によって行った。

中間体 9

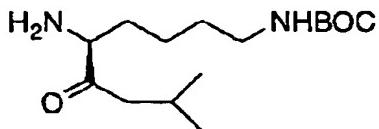


段階 A :

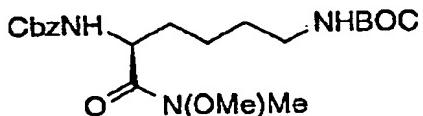
ヒドラジン (4 mL) のメタノール (40 mL) 溶液に、Z-Lys (Boc)-OSn (4.77 g) を室温で加えた。1時間攪拌後、混合物を濃縮乾固した。残留物にオルト酢酸トリエチル (15 mL) を加え、140°Cで60時間加熱した。得られた混合物を冷却して室温とし、1 N HCl (水溶液) に投入した。混合物を塩化メチレンで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) によって精製して所望の生成物を得て、それをメタノール 30 mL に溶かし、Pd(OH)₂ で 1 気圧下に 1 時間水素化した。混合物をセライト濾過して、Pd触媒を除去した。濾液を減圧下に濃縮して、標題

化合物 (370 mg) を得た。

中間体 10



段階 A :



N - a - C b z - N - e - B O C - リジン (10.0 g, 26.3 mmol), N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.82 g, 26.3 mmol), HOBt (3.52 g, 26.3 mmol) および D I E A (5.50 mL, 31.6 mmol) の塩化メチレン (300 mL) 溶液を 0°C とし、それに EDC (7.56 g, 39.5 mmol) を少量ずつ 10 分間かけて加えた。終夜攪拌後、反応混合物を塩化メチレン (200 mL) で希釈し、水 (250 mL) で 1 回、飽和 NaHCO₃ 溶液 (250 mL) で 1 回、ブライン (250 mL) で 1 回洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物

をフラッショクロマトグラフィー (シリカ、60% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、生成物 11.05 g (99%) を得た。

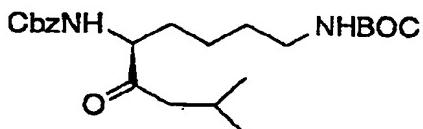
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (m, 5 H), 5.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.09 (見かけの d, J = 3.3 Hz, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.06 ~ 3.12 (m, 2 H), 1.34 ~ 1.77 (m, 6 H), 1.42 (s, 9 H)

E S I - M S : C₂₁H₃₃N₃O₆

計算値 : 423

実測値 : 424 (M + H)

段階 B :



前段階で製造したアミド (1.69 g, 4.00 mmol) の THF (20 mL) 溶液を N₂ 霧囲気下で冷却して 0°C とし、それに注射器によってイソブチル

マグネシウムプロマイド (2)

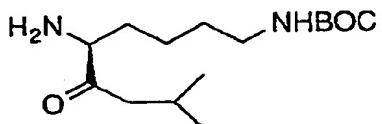
Mジエチルエーテル溶液、6.0 mL、12 mmol) を滴下した。滴下後、反応混合物を昇温させて室温とし、4時間攪拌した。水(約1mL)を加えることで反応停止し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、1N HCl(25mL)および次にブライン(25mL)によって洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。MPLC(シリカ、40%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、所望の生成物427mgを得た。

E S I - M S : C₂₃H₃₆N₂O₅

計算値：420

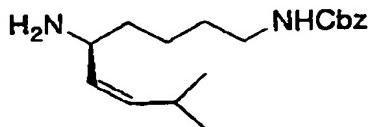
実測値：421 (M + H)

段階 C :



前段階の反応の生成物(400mg、0.95mmol)を、メタノール(5mL)中Pd/C(5%、60mg)と混合し、H₂(ガス)下で2時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾過ケーキを追加のメタノールで洗浄し、濾液を濃縮して、所望の生成物270mgを得た。

中間体 1-1

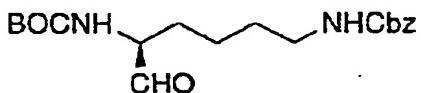


段階 A :



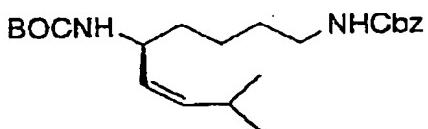
中間体 10 の合成において段階 A に記載の方法と同様にして、上記ビエンレブアミドを製造した。

段階 B :



前段階からの生成物 (3. 39 g, 8. 00 mmol) をエーテル (40 mL) に溶かし、 N_2 でバージし、冷却して 0°C とし、LAH の 1 M THF 溶液 (10 mL, 10 mmol) を滴下した。0°C で 1 時間後、水を滴下することで反応停止し、1 N HCl で希釈し、酢酸エチルで 2 回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た。

段階 C :



乾燥イソブチルトリフェニルホスホニウムプロマイド (1. 68 g, 4. 20 mmol) の THF (20 mL) 中混合物を N_2 下に冷却して 0°C とし、それに KHMDS の 0. 5 M トルエン溶液 (8. 4 mL, 4. 2 mmol) を 10 分間かけて滴下し、得られた明橙赤色溶液を 1 時間攪拌した。前段階からの生成物 (1. 02 g, 2. 80 mmol) の THF (10 mL) 溶液を 0°C で滴下し、昇温して室温とし、18 時間攪拌した。ブラインによって反応を停止し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製 (シリカ、30% 酢酸エチル/ヘキサン) によって、純粹な生成物 580 mg を得た。

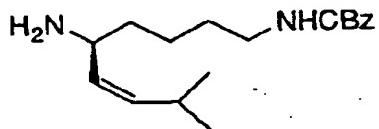
¹H NMR (CDC13, 300 MHz) 主要ピーク d 5.23 (t, J = 10 Hz, 1H) - CH=CH-), 5.00 (t, J = 10 Hz, 1H, -CH=CH-), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H) - CHCH₃), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, -CHCH₃)

E S I - M S : C₁₂H₁₆N₂O,

計算値 : 404

実測値 : 405 (M + H)

段階 D :



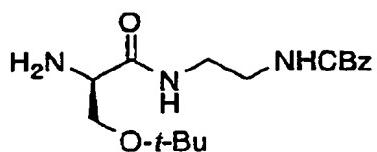
前段階からの生成物 (400 mg, 0.99 mmol) を酢酸エチルに溶かし、冷却して0°Cとし、気体HClで約2分間処理し、さらに20分間攪拌した。溶媒を除去して、生成物330 mgを得た。

E S I - M S : C₁₂H₁₆N₂O₂,

計算値 : 304

実測値 : 305 (M + H)

中間体 1-2



段階 A :



市販の1-N-BOC-1, 2-ジアミノエタン (5.00 g, 31.2 mmol)

o 1) を、N-メチルモルホリン (6. 86 mL, 62.4 mmol) およびD MAP (381 mg, 3.12 mmol) の塩化メチレン (80 mL) 溶液と混合し、クロロギ酸ベンジル (4.76 mL, 32.8 mmol) を滴下した。室温でさらに4時間攪拌後、反応混合物をDCM (200 mL) で希釈し、1N HCl (150 mLで2回)、飽和NaHCO₃溶液 (150 mL) およびブラン (150 mLで2回) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体9.20 gを得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26~7.39 (m, 5H), 5.19 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 3.15~3.31 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)
ESI-MS : C₁₅H₂₂N₂O₄

計算値 : 294

実測値 : 295 (M+H)

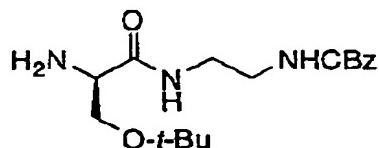
この粗生成物を酢酸エチルに溶かし、冷却して0°Cとし、気体HClで5分間処理した。溶媒を除去して、所望の生成物7.2 gを得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.28~7.41 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H)
ESI-MS : C₁₆H₂₄N₂O₂

計算値 : 194

実測値 : 195 (M+H)

段階B:



前段階からの生成物 (1.26 g, 5.46 mmol), N-a-FMOC-D-セリン-O-t-ブチルエーテル (2.0 g, 5.2 mmol), HOBT

(703mg、5.20mmol) および D I E A (0.91mL、5.2mmol) の D C M (50mL) 溶液を 0°C とし、それに E D C (1.49g、7.8 mmol) をゆっくり 5 分間かけて加えた。反応混合物を昇温させて室温とした。

終夜搅拌後、反応混合物を D C M で希釈し、水、饱和 N a H C O₃ 溶液およびブラインの順で洗净した。有機層を M g S O₄ で脱水し、滤過し、濃縮して、粗生成物を得た。

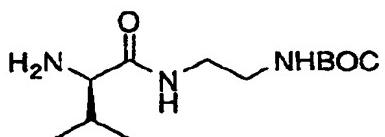
得られた粗生成物をモルホリンの 20% D C M 溶液 (50mL) に溶かし、終夜搅拌した。反応混合物を D C M で希釈し、水で 4 回、ブラインで 1 回洗净した。有機層を M g S O₄ で脱水し、滤過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、1 : 9 : 9 0 N H₄O H / M e O H / D C M) によって精製して、所望の生成物を得た。

E S I - M S : C₁₁H₂₂N₂O₄

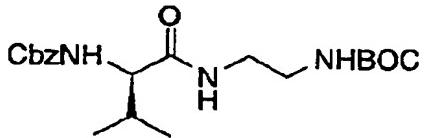
計算値 : 337

実測値 : 338 (M + H)

中間体 13



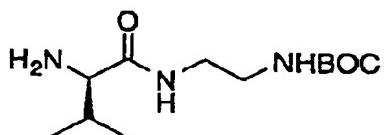
段階 A :



Z-バリン (2.00g、7.96mmol)、1-N-BOC-1,2-ジアミノエタン (1.40g、8.76mmol) および H O B t (1.08g、7.96mmol) の D C M (50mL) 溶液を 0°C とし、それに E D C (2.

2.8 g、11.9 mmol) を約5分間かけて加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、2時間攪拌した。DCMで希釈し、次に水、飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物3.01 gを得た。

段階B:



前段階からの生成物(3.0 g、7.63 mmol)およびPd(OH)₂/C(20%、300 mg)の混合物をMeOH

(50 mL)に溶かし、H₂下で2時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、所望の生成物1.96 gを得た。

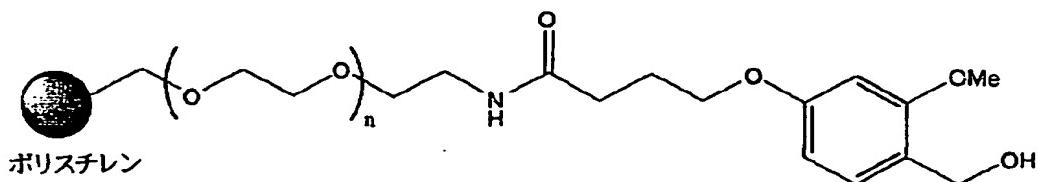
中間体14

本発明の化合物の一部は、固相法を用いて製造することができ、その一般的手順について以下に説明する。

樹脂に結合したジアミンまたはアミノアルコールの製造

ラップ・テンタゲルHMPB(Rapp Tentagel HMPB)樹脂(0.20 mmol/g、図1参照)をフリットガラス管に移し入れ、1:1 THF/CH₂Cl₂ 30 mLで洗浄する。DIEAの0.75 M THF/CH₂Cl₂溶液9 mLを加える。クロロギ酸p-ニトロフェニルの0.75 M THF/CH₂Cl₂溶液9 mLを加える。6時間攪拌する。管の排液を行い、樹脂をTHF/CH₂Cl₂ 30 mLで2回洗浄する。ジアミンもしくはアミノアルコール(表1参照)とDIEAの1:1混合物の0.25 M DMF溶液18 mLを加え、16時間攪拌する。管の排液を行い、樹脂をDMF 20 mLで4回洗浄する。

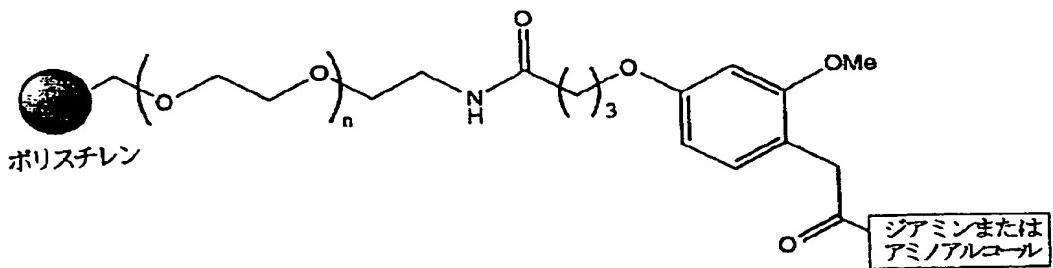
図1. ラップ・テンタゲルHMPB樹脂



ジアミンもしくはアミノアルコールを負荷した樹脂（図2および表1参照）2.5 mgをフリットガラス管に移し入れる。樹脂をDMF 1.5 mLで2回洗浄する。Fmoc-(RS, SR)-b-メチルトリプトファンの0.52 M DMF溶液250 μLを加える。DIC/3% DMApの0.52 M DMF溶液250 μLを加える。反応容器を3時間攪拌する。管の排液を行い、樹脂をDMF 1.5 mLで2回洗浄し、アシル化を繰り返す。管を排液し、樹脂をDMF 1.5 mLで3回洗浄する。ピペリジンの20% DMF溶液500 μLを加え、30分間攪拌する。排液を行い、樹脂をDMFと1:1 THF/CH₂Cl₂溶液250 μLを加える。クロロギ酸p-ニトロフェニルの0.5 M THF/CH₂Cl₂溶液250 μLを加える。30分間攪拌する。管の排液を行い、樹脂をTHF/CH₂Cl₂ 1:1.5 mLで2回ずつ洗浄する。DIEAの0.5 M THF/CH₂Cl₂溶液250 μLを加える。30分間攪拌する。管の排液を行い、樹脂をTHF/CH₂Cl₂ 1:1.5 mLで2回ずつ洗浄する。1:1 4-(2-

ケト-1-ベンズイミジアゾリニル)ピペリジン/DIEAの0.25 M DMF溶液500 μLを加え、20分間攪拌する。管の排液を行い、樹脂をDMF、THF/CH₂Cl₂、THF、CH₂Cl₂、イソプロパノール、CH₂Cl₂および冰酢酸各1.5 mLで3回ずつ洗浄する。窒素下に冰酢酸1 mLを加え、加熱して40°Cとして21.5時間経過させて、樹脂から化合物を放出させる。管の排液を行い、溶液を回収する。その溶液を凍結乾燥して、標題化合物を得る。質量スペクトル分析により、所望の生成物の存在を確認する（表2参照）。

図2

中間体 15

N - アセチル - トレオ - (2 R, 3 S) - b - メチルトリプトファン (R) - (+) - a - メチルベンジルアミン塩

シュナイダーらの方法 (Snyder and Matteson, J. Am. Chem.

Soc., 1957, 79, 2217) によって、ラセミ化 β -メチルトリプトファンを製造した。異性体 A (100 g) を 90 / 10 アセトン - 水 1. 25 リットルに 20 °C で懸濁させ、(R) - (+) - a - メチルベンジルアミン 50 mL を一気に加えた。懸濁液はわずかな時間だけ透明となり、その後濃厚な白色懸濁液が生じ、直ちに固体塊となった。終夜熟成させた後、攪拌および濾過を容易にするため、追加のアセトン 500 mL を加えた。懸濁液を濾過し、ケーキをアセトン 500 mL で洗浄し、吸引して湿ったケーキを得た。その固体を 90 / 10 アセトン / 水 2. 5 リットルに懸濁させ、蒸気浴で加熱沸騰させた。白色スラリーを冷却して 20 °C とし、終夜経過させた。生成物を濾取し、アセトンで洗浄し、乾燥して、標題化合物 39. 1 g を得た。 $a = +9.1^\circ$ ($c = 1$, MeOH)。発表されている化合物との比較により、立体化学を割り当てた (J. Org. Chem., 1994, 59, 4239 および J. Org. Chem., 1995, 60, 4978)。

中間体 16

N - アセチル - トレオ - (2 S, 3 R) - b - メチルトリプトファン S - (-) - a - メチルベンジルアミン塩

中間体 15 からの母液を合わせ、濃縮して約 1 リットルとし、

1 N HCl (400 mL) を加えた。得られた懸濁液を、最初 20 °C で、次に

0 ℃で 1 時間攪拌した。生成物を濾過し、濾液が中性となるまで水で洗浄した。生成物を吸引して湿ケーキ（重量 79 g）を得た。固体を 95% アセトン／水 1 リットルに懸濁させ、(S) - (-) - a - メチルベンジルアミン 40 mL を加え、次に 90% アセトン／水 1 リットルを加えた。数分後、固体塊が生じた。追加のアセトン 500 mL を加え、混合物を蒸気浴で約 0.5 時間加熱した。それを 20 ℃で終夜静置した。生成物を濾取し、アセトン 500 mL で洗浄し、吸引して湿ケーキを得た。その生成物を 95% アセトン／水 2 リットルに懸濁させ、蒸気浴で加熱沸騰させた。白色懸濁液を冷却して 20 ℃とし、終夜経過させた。生成物を濾取し、アセトン 500 mL で洗浄し、乾燥して、標題化合物 54 g を得た。 $a = -9.0^\circ$ ($c = 1$, MeOH)。

中間体 17

N - アセチル - エリトロ - (2R, 3R) - b - メチルトリプトファン R - (+) - a - メチルベンジルアミン 塩

酢酸エチルを含む脆い泡状物である異性体 B（中間体 15 での引用文献参照）170 g を、エタノール 100 mL を含む酢

酸エチル 2.5 リットルに溶かした。それに、R - (+) - a - メチルベンジルアミン 60 mL を加えた。10 分後、追加の酢酸エチル 2 リットルを加え、得られた濃厚懸濁液を 20 ℃で 3 日間熟成させた。生成物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、吸引によって湿ケーキとした。得られた塩について、2% 水を含む熱酢酸エチルでの再スラリー化を 4 回行った（2.5 リットルで 1 回、6 リットルで 2 回、8 リットルで 1 回）。乾燥生成物の収量は、塩 43.2 g であった。 $a = -19.6^\circ$ ($c = 1$, MeOH)

中間体 18

N - アセチル - エリトロ - (2S, 3S) - b - メチルトリプトファン S - (-) - a - メチルベンジルアミン 塩

中間体 18 からの母液を合わせ、濃縮して約 2 リットルとし、1N HCl (500 mL) で 2 回洗浄した。洗浄液を酢酸エチルで 1 回抽出し戻し、合わせた酢酸エチル抽出液をブラインで 2 回洗浄した。溶液を酢酸エチルで希釈して 6 リ

ットルとし、(S) - (-) - a - メチルベンジルアミン 6.0 mL を加えた。10 分後、得られた懸濁液を加熱沸騰させた。懸濁液を室温まで冷却し、終夜攪拌した。生成物を濾取し、酢酸エチルで洗浄

し、吸引して湿ケーキを得た。その塩を酢酸エチル 6 リットルに懸濁させ、葱濁液を加熱沸騰させた。葱濁液を冷却して室温とし、終夜攪拌した。生成物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させた。乾燥生成物の収量は、塩 6.5. 8 g であった。a = +19. 7° (c = 1, MeOH)。

中間体 19

N - アセチル - トレオ - (2S, 3R) - b - メチルトリプトファン

中間体 16 からの塩 (5.3 g) を 1 N HCl (400 mL) とともに 20°C で 20 分間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液が中性となるまでケーキを水で洗浄した。湿ケーキを次の反応に直接使用した。サンプルを乾燥して、標題化合物を得た。a = -26. 4° (c = MeOH)

中間体 20

トレオ - (2S, 3R) - b - メチルトリプトファン

中間体 19 からの湿ケーキを 1 N HCl (400 mL) に懸濁させ、12 時間還流した。溶液を冷却して 20°C とし、溶液の半量を実施例 7 に用いた。水酸化ナトリウムを用いて pH を 7. 0 に調節し、得られた懸濁液を冷却して 0°C とし、濾過し、

ケーキを水で洗浄し、乾燥することで、標題化合物を単離した。a = -29. 3° (c = 0. 9, H₂O)

中間体 21

N - t - BOC - トレオ - (2S, 3R) - b - メチルトリプトファン

中間体 20 からの水溶液の pH を水酸化ナトリウムによって 7 に調節し、冷却して 0°C とした。炭酸カルシウム 20 g、ジ - t - ブチルジカーボネート 19 g および THF 150 mL を加えた。混合物をゆっくり昇温させて室温とし、終夜放置した。反応液をエーテルで 2 回抽出し、2 N HCl で水層を酸性とし、酢

酸エチルで 2 回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 21. 2 g を得た。

中間体 22

N-アセチル-トレオ- (2R, 3S) - b - メチルトリプトファン

中間体 19 の手順に従って製造した。a = + 26. 6° (c = 1, MeOH)

中間体 23

トレオ- (2R, 3S) - b - メチルトリプトファン

中間体 20 の手順に従って製造した。a = + 30. 6° (c = 0. 9, H₂O)

中間体 24

N-t-Boc-トレオ- (2R, 3R) - b - メチルトリプトファン

中間体 21 の手順に従って製造した。

中間体 25

N-アセチル-エリトロ- (2S, 3S) - b - メチルトリプトファン

中間体 18 からの塩 (65 g) を 1N HCl (250 mL) および酢酸エチル (1. 5 リットル) とともに室温で 5 分間攪拌した。分液を行い、酢酸エチル層を 1N HCl, H₂O およびブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を脆い泡状物として得た。

中間体 26

エリトロ- (2S, 3S) - b - メチルトリプトファン

中間体 25 からの生成物を 2N HCl (500 mL) に懸濁

させ、4 時間還流した。溶液を冷却して 20°C とし、溶液の半量を中間体 27 に用いた。溶液を減圧下に濃縮することで、標題化合物を泡状物として単離した。

中間体 27

N-t-Boc-エリトロ- (2S, 3S) - b - メチルトリプトファン

中間体 20 からの水溶液の pH を水酸化ナトリウムによって 7 に調節し、冷却して 0°C とした。炭酸カルシウム 24 g、ジ-t-ブチルジカーボネート 22 g

および THF 150 mL を加えた。混合物をゆっくり昇温させて室温とし、終夜放置した。反応液をエーテルで2回抽出し、2N HClで水層を酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。固体をエーテルに再度溶かし、ヘキサンで洗いながらエーテルを減圧下に除去した。得られたスラリーを濾過し、乾燥して、標題化合物 20. 1 gを得た。

中間体 28N-アセチル-トレオ-(2R,3R)-β-メチルトリプトファン

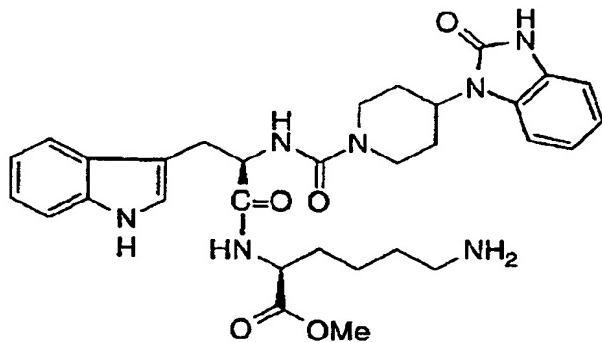
中間体 25 の手順に従って製造した。a =° (c = 1, MeOH)

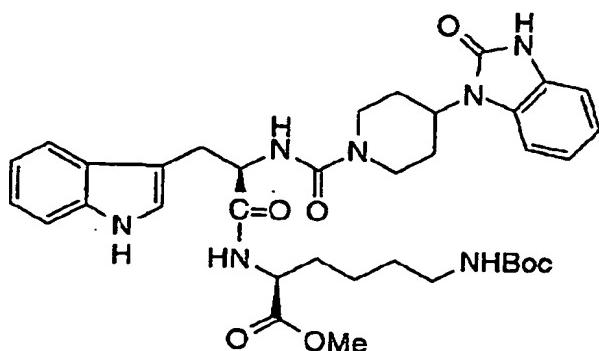
中間体 29トレオ-(2R,3R)-β-メチルトリプトファン

中間体 26 の手順に従って製造した。a =° (c = 0.9, H₂O)

中間体 30N-t-BOC-トレオ-(2R,3R)-β-メチルトリプトファン

中間体 27 の手順に従って製造した。

実施例 1段階 A :



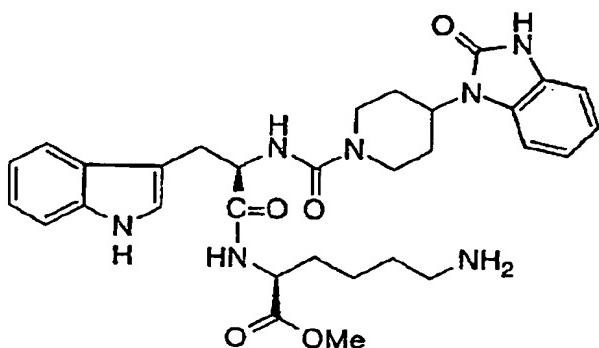
前記で製造した D - T r p - N - e - B O C - L y s - O M e · H C l (3 0
0 m g , 0 . 5 3 5 m m o l) をジスクシニミジルカーボネート (1 3 7 m g ,
0 . 5 3 5 m m o l) および D I E A (0 . 3 7 3 m L , 2 . 1 4 m m o l) の
T H F (1 0 m L) 溶液と混合し、室温で 0 . 5 時間攪拌した。得られた透明溶液に、4 - (2 - ケト - 1 - ベンズイミダゾリニル) - ピペリジン (1 1 6 m g
、0 . 5 3 5 m m o l) を加え、攪拌をさらに 1 6 時間続けた。反応混合物を濃縮し、塩化メチレン (4 0 m L) に再度溶かし、1 N H C l (3 0 m L) 、飽和 N a H C O , (3 0 m L) およびブライン (3 0 m L) の順で洗浄し、無水 M g S O , で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を M P L C (シリカ、5 % M e
O H / E t O A c) によって精製して、白色固体を得た。

M S - C I (N H ,) C , , H , , N , O ,

計算値 : 6 8 9

実測値 : 5 9 0 (M + H - 1 0 0 [B O C])

段階 B :



上記で製造した BOC 前駆体を酢酸エチル (5 mL) に溶かし、冷却して 0 °C とし、その溶液に HCl (ガス) を 2 分間吹き込んだ。さらに 15 分間攪拌後、溶媒を減圧下に除去して、白色固体を得た。

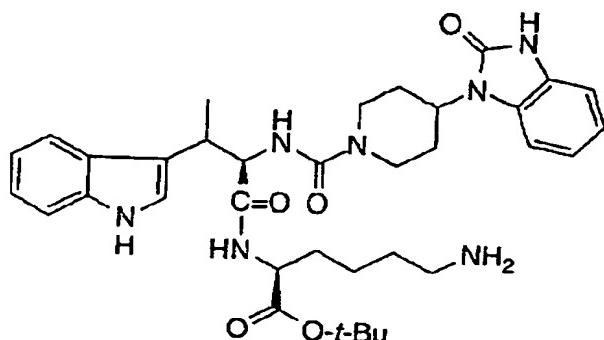
¹H NMR (CD₃ODN 400 MHz) δ 7.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.01 ~ 7.10 (m, 7 H), 4.57 (見かけの t, J = 8 Hz, 1 H), 4.38 ~ 4.42 (m, 2 H), 4.06 ~ 4.17 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.29 ~ 3.35 (m, 1 H), 3.17 (dd, J = 14, 4, 8, 4 Hz, 1 H), 2.79 ~ 2.97 (m, 4 H), 2.28 ~ 2.32 (m, 1 H), 2.11 ~ 2.16 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 1.63 ~ 1.81 (m, 3 H), 1.50 ~ 1.63 (m, 2 H), 1.13 ~ 1.25 (m, 2 H)

E S I - M S : C₃₁H₃₉N₅O₅

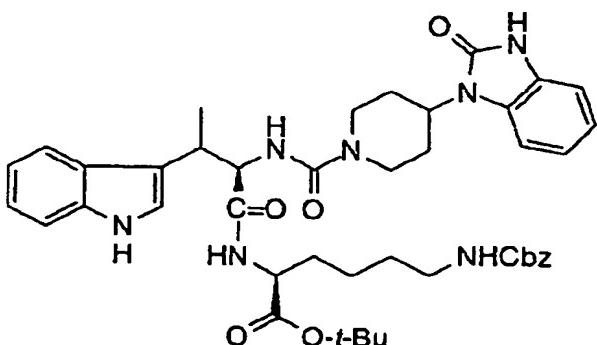
計算値： 589

実測値： 590 (M + H)

実施例 2



段階 A :



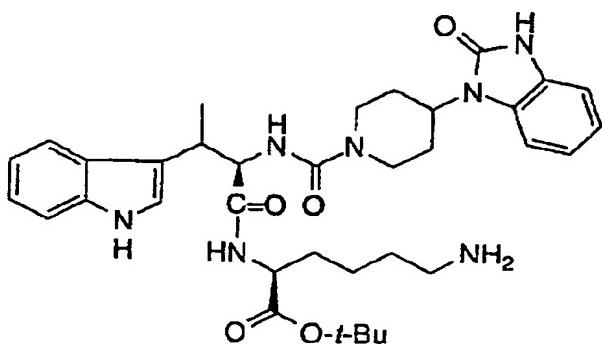
中間体 5 (TFA 塩、3.80 g、5.84 mmol) をジスクシニミジルカーボネート (1.50 g、5.84 mmol) および D I E A (3.05 mL、31.8 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液と混合し、室温で 0.5 時間攪拌し、4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン (1.27 g、5.84 mmol) を加えた。得られた混合物をさらに 2 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO₃、1 N HCl およびブラインの順で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。MPLC 精製 (シリカ、3% メタノール / 酢酸エチル) によって、所望の生成物 3.20 g を得た。

E S I - M S : C₄₃H₆₃N₇O₇

計算値 : 779

実測値 : 780 (M + H)

段階 B :



上記段階 A に記載の方法で製造した付加物 (3.10 g、3.97 mmol) および Pd/C (10%、310 mg) をメタノール (約 50 mL) 中で混合し、H₂ (ガス) (風船で加えた) 下にて 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト

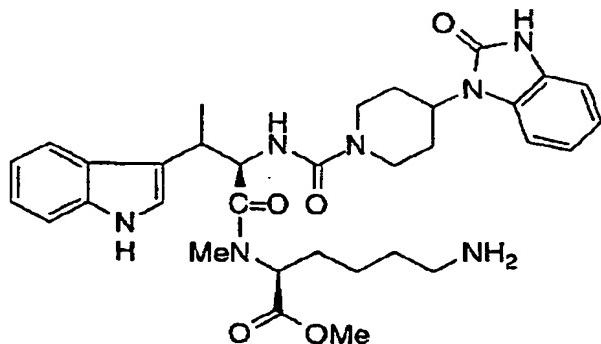
濾過し、1当量の濃HClで処理し、濃縮して、所望の生成物を白色固体として得た。

E S I - M S : C₃₅H₄₄N₆O₅

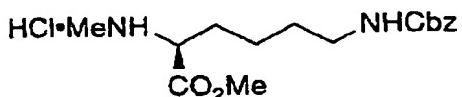
計算値 : 645

実測値 : 646 (M + H)

実施例3



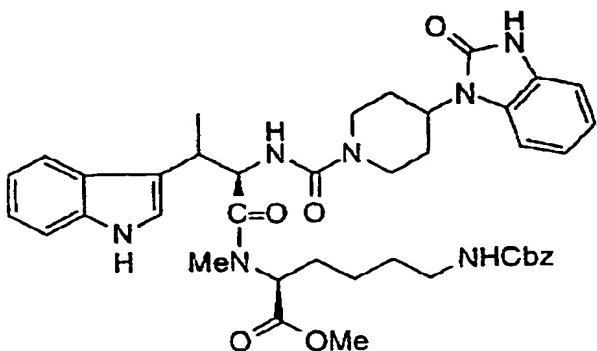
段階 A :



予め冷却しておいたメタノール (10mL, 0°C) に、塩化

チオニル (0.74mL, 10mmol) を滴下した。得られた溶液に、市販の N-a-Boc-N-a-メチル-N-e-Cbz-リジンジシクロヘキシリアミン塩を加え、反応液を還流させた。2時間後、反応混合物を冷却し、溶媒および副生成物を減圧下に除去した。粗生成物を「そのまま」使用した。

段階 B :



前段階からの粗生成物 (395 mg)、前述の方法に従って製造した中間体 3 (277 mg, 0.601 mmol)、HOBt (94.6 mg, 0.601 mmol) および D I E A (125 mL, 0.601 mmol) の塩化メチレン溶液に、0°C の E D C (173 mg, 0.901 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、水、飽和 Na H C O₃ 溶液およびブラインの順で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。M P L C 精製 (シリカ、3 %

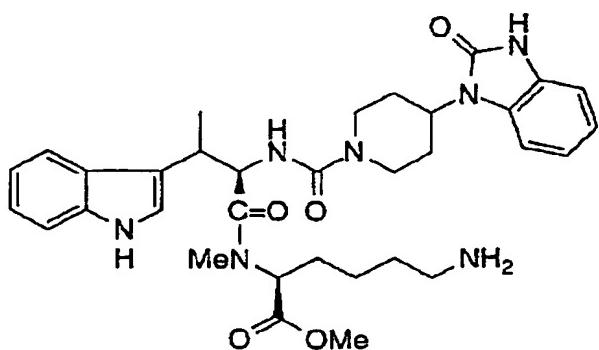
メタノール／酢酸エチル) によって、純粋な生成物 92 mg を得た。

E S I - M S : C₄₁H₄₉N₅O₄

計算値 : 751

実測値 : 752 (M + H)

段階 C :



上記段階 B からの生成物 (92.0 mg, 0.123 mmol) を P d / C (10%、20 mg) のメタノール中混合物と混合し、H₂ (ガス) 下で 1 時間攪

拌した。反応混合物をセライト濾過し、1当量の濃HCl溶液で処理し、濃縮して、所望の生成物をその塩酸塩として得た。

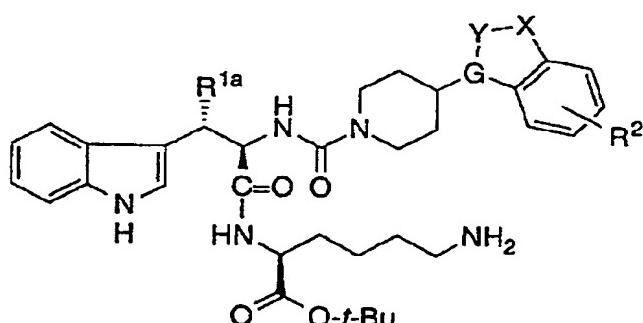
ESI-MS : C, H, N, O,

計算値 : 617

実測値 : 618 (M + H)

ベンズイミダゾリジニルピペリジン構造に対する代表的な修飾を含む、以下の表1に示した化合物を、実施例1の段階AおよびBならびに実施例2の段階AおよびBに例示したような上記の確立した手順に従って、中間体4～7から製造した。

表1

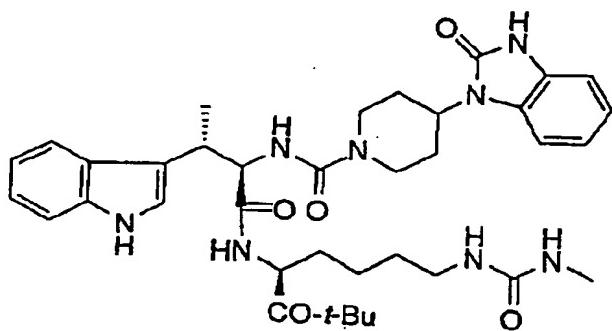


実施例	R ^{1a}	R ²	G-Y-X	MF ESI-MS(M+H)
4	H	H	N-CO-NH	C ₃₄ H ₄₅ N ₇ O ₅ -632
5	CH ₃	H	N-CO-NH	C ₃₅ H ₄₇ N ₇ O ₅ -646
6	CH ₃	5-F	N-CO-NH	C ₃₅ H ₄₆ FN ₇ O ₅ -664
7	CH ₃	5-F	N-CO-NCH ₂ CF ₃	C ₃₇ H ₄₇ F ₄ N ₇ O ₅ -746
8	CH ₃	H	N-SO ₂ -NH	C ₃₄ H ₄₇ N ₇ O ₆ S-682
9	CH ₃	H	N-CO-NCH ₃	C ₃₆ H ₄₉ N ₇ O ₅ -660
10	CH ₃	H	N-CO-NCH ₂ CH ₃	C ₃₇ H ₅₁ N ₇ O ₅ -674
11	CH ₃	H	N-CO-NCH ₂ CO ₂ H	C ₃₇ H ₄₉ N ₇ O ₇ -704

12	CH ₃	H	N-C≡N	C ₃₅ H ₄₇ N ₇ O ₄ -630
13	CH ₃	H	N-CO-O	C ₃₅ H ₄₆ N ₆ O ₆ -647
14	CH ₃	7- CO ₂ Me	N-CO-O	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₈ -705
15	CH ₃	6-F	N-CO-O	C ₃₅ H ₄₅ FN ₆ O ₆ -665
16	CH ₃	6- CO ₂ Me	N-CO-O	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₈ -705
17	CH ₃	5- CO ₂ Me	N-CO-O	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₈ -705
18	CH ₃	H	C=CH-NH	C ₃₆ H ₄₈ N ₆ O ₄ -629
19	CH ₃	H	N-CNHAc=N	C ₃₇ H ₅₀ N ₈ O ₅ -687
20	CH ₃	5-CH ₃	N-CO-NH	C ₃₆ H ₄₉ N ₇ O ₅ -660
21	CH ₃	6-CH ₃	N-CO-NH	C ₃₆ H ₄₉ N ₇ O ₅ -660
22	CH ₃	H	C=N-O	C ₃₅ H ₄₆ N ₆ O ₅ -630

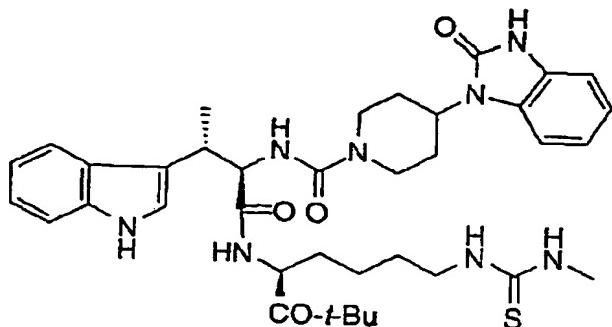
実施例 23～28 の化合物ならびに T r p に付加した各種の代表的なジアミン単位を含む表 I I に示した化合物を、中間体 8～14 との組み合わせで実施例 1 および 2 に例示したような上記の確立した手順に従って、さらには各種の必要な中間体製造に関する確立した手順に従って製造した。

実施例 23



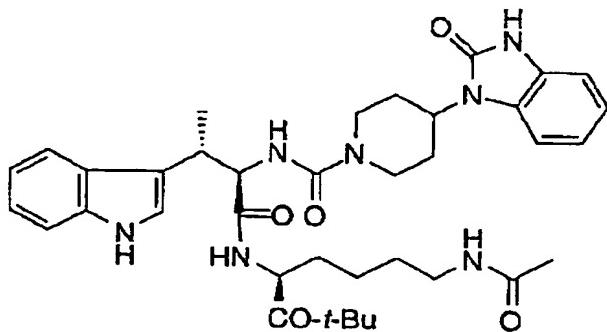
実施例 2 の遊離塩基生成物 (100 mg, 0.155 mmol) を、メチルイソシアネート (11 mL, 0.186 mmol) の DCM 溶液と混合し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して、所望の生成物 90 mg を得た (M F / E S I - M S (M + H) : C₃₅H₄₇N₇O₄ / 703)。

実施例 24



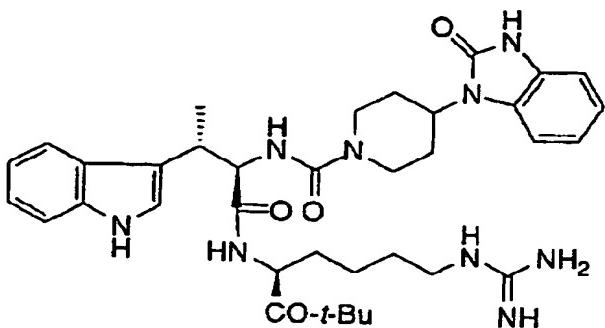
実施例 2 の遊離塩基生成物 (100 mg, 0.155 mmol) を、メチルイソチオシアネート (13 mL, 0.186 mmol) の DCM 溶液と混合し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を MPLC (シリカ、5% MeOH / 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 87 mg を得た (MF / ESI-MS ($M + H$) : C₃₇H₅₀N₈O₅S / 719)。

実施例 2-5



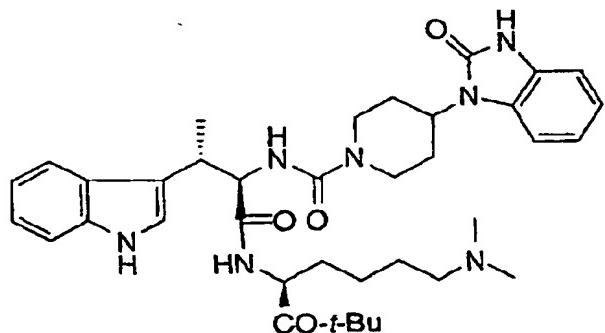
実施例 2 の遊離塩基生成物 (100 mg, 0.155 mmol) を、無水酢酸 (19 mL) および NMM (34 mL, 0.37 mmol) の DCM 溶液と混合し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、1N HCl、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインの順で洗浄し、有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物 85 mg を得た (MF / ESI-MS ($M + H$) : C₃₇H₅₀N₈O₆ / 688)。

実施例 2-6



実施例 2 の遊離塩基生成物 (100 mg, 0.155 mmol) を 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン塩酸塩 (22.7 mg, 0.155 mmol) および D I E A (27.0 mL, 0.155 mmol) の D M F 中混合物と混合し、室温で終夜攪拌した。エーテル (約 5 mL) を加えて生成物を沈殿させた。生成物を回収し、追加のエーテルで洗浄し、減圧下に乾燥して、所望の生成物 12.3 mg を得た (M F / E S I - M S ($M + H$) : C₂₆H₃₄N₄O₅ / 689)。

実施例 27

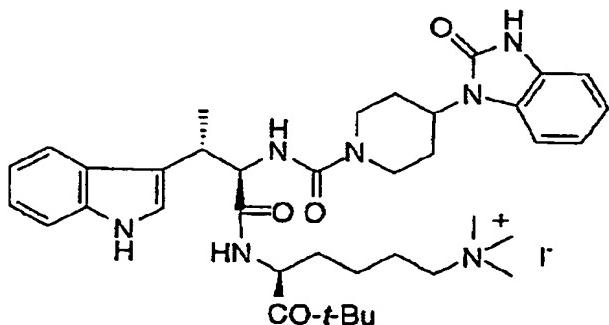


実施例 2 の遊離塩基生成物 (100 mg, 0.155 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に、ホルムアルデヒド (19 mL, 0.23 mmol) および TFA (2 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10 mg, 0.16 mmol) を加え、攪拌を室温で終夜

継続した。1 N HCl 約 10 滴を加えて反応を停止し、反応混合物に N₂ を約 5 秒間吹き込んで HCN を除去した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フ

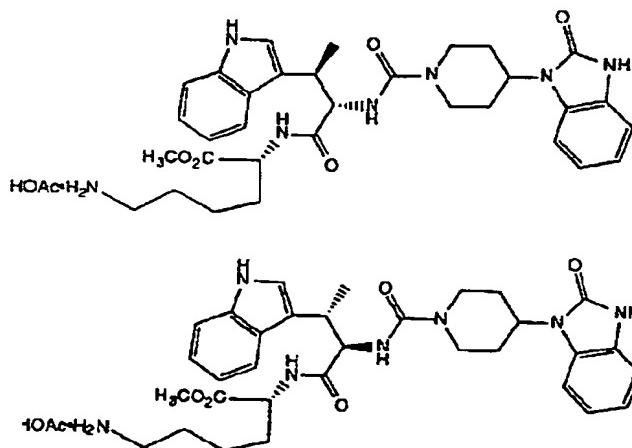
ラッショクロマトグラフィー（シリカ、2 : 18 : 80 NH₄OH / MeOH / DCM）によって2種類の分画を得たが、ESI-MSにより、遅く溶出する方の分画が生成物に相当するものであった(MF / ESI-MS (M+H) : C₃₈H₅₄N₇O₅ / 674)。

実施例 2-8



上記の実施例2-7からの生成物(20mg、0.03mmol)をTHF(1mL)に溶かし、ヨウ化メチル(9.2mL、0.15mmol)で処理した。反応混合物を終夜攪拌した後、反応混合物を濃縮して、所望の生成物23mgを得た(MF / ESI-MS (M+H) : C₃₈H₅₄N₇O₅I / 688 (M+))。

実施例 2-9

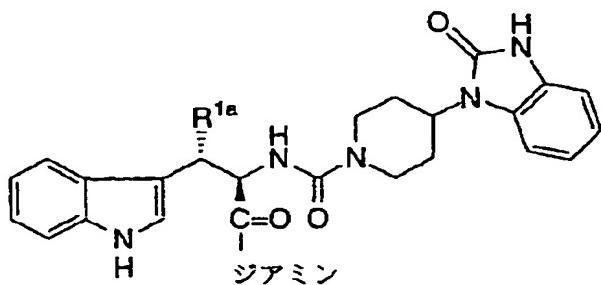


ラップ・テンタゲルHMPB樹脂(0.20mmol/g)をフリットガラス管に移し入れた。樹脂をTHF / CH₂Cl₂, 5mLで3回洗浄した。DIEAの

0. 75 M THF / CH₂Cl₂ 溶液 2. 5 mL を加えた。クロロギ酸 p-ニトロフェニルの 0. 75 M THF / CH₂Cl₂ 溶液 2. 5 mL を加えた。反応液を 8. 5 時間攪拌した。管の排液を行い、樹脂を THF / CH₂Cl₂, 5 mL で 2 回洗浄した。1 : 3 L-リジンメチルエステル / DIEA の 0. 25 M 溶液 5. 0 mL を加え、15. 5 時間攪拌した。管の排液を行い、DMF 5 mL で 3 回洗浄した。1 : 1. 5 Fmoc-(RS, SR)-b-メチルトリプトファン / HOBt の 0. 5 M DMF 溶液 2. 5 mL を加えた。DIC / 3% DMAp の 0. 5 M DMF 溶液 2. 5

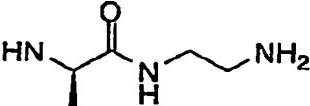
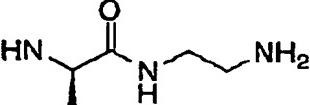
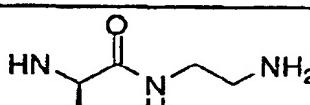
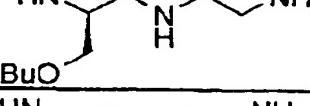
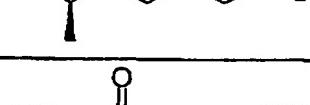
mL を加え、3 時間攪拌した。管の排液を行い、DMF 5 mL で 2 回洗浄し、アシル化を繰り返した。管を排液し、DMF 5 mL で 3 回洗浄した。ピペリジンの 20% DMF 溶液 5 mL を加え、30 分間攪拌した。管の排液を行い、DMF と THF / CH₂Cl₂, それぞれ 5 mL で 3 回ずつ洗浄した。DIEA の 0. 5 M 溶液 2. 5 mL を加えた。クロロギ酸 p-ニトロフェニルの 0. 5 M THF / CH₂Cl₂ 溶液 2. 5 mL を加え、45 分間攪拌した。管の排液を行い、THF / CH₂Cl₂, 5 mL で 2 回洗浄した。1 : 1. 4 - (2-ケト-1-ベンズイミジアゾリニル) ピペリジン / DIEA の 0. 25 M DMF 溶液 5. 0 mL を加えた。30 分間攪拌した。管の排液を行い、DMF, THF / CH₂Cl₂, THF, CH₂Cl₂, イソプロパノール, CH₂Cl₂, および冰酢酸各 5 mL で 5 回ずつ洗浄した。窒素下に冰酢酸 5 mL を加え、加熱して 40°C として 22 時間経過させて、樹脂から化合物を放出させた。管の排液を行い、溶液を回収した。その溶液を凍結乾燥して、2 種類のジアステレオマーの粗混合物を得た。これらの化合物を逆相 MPLC によって分離して、純粋な生成物 2 種類を得た。いずれの化合物も、HPLC 的に純粋であり、ESI-MS によって、予想通りの親イオン (M + 1 : 604) を与えた。

表 I I

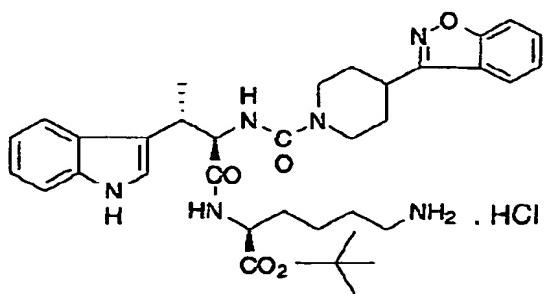


実施例	R ^{1a}	ジアミン	MF ESI-MS (M+H)
30	H	HN——NH ₂	C ₂₈ H ₃₅ N ₇ O ₃ 518
31	CH ₃	HN——NH ₂	C ₂₉ H ₃₇ N ₇ O ₃ 532
32	CH ₃	HN——NH ₂	C ₃₀ H ₃₉ N ₇ O ₃ 546
33	CH ₃	HN——NH ₂	C ₃₁ H ₄₁ N ₇ O ₃ 560
34	CH ₃	CH ₃ N——NH ₂	C ₃₀ H ₃₉ N ₇ O ₃ 546
35	CH ₃	HN——NH ₂ 	C ₃₂ H ₄₁ N ₇ O ₅ 604
36	H	HN——NH ₂ 	C ₃₂ H ₄₂ N ₈ O ₄ 603
37	H	HN——NH ₂ 	C ₃₃ H ₄₄ N ₈ O ₄ 617
38	H	HN——NH ₂ 	C ₃₄ H ₄₅ N ₇ O ₅ 631
39	CH ₃	HN——NH ₂ 	C ₃₅ H ₄₇ N ₇ O ₅ 646

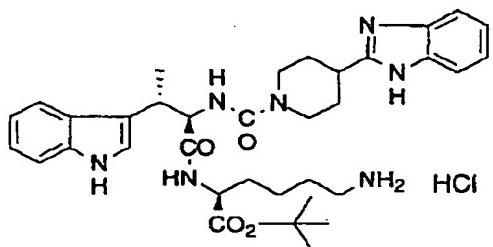
40	CH ₃		C ₃₂ H ₄₃ N ₇ O ₄ 590
41	H		C ₃₃ H ₄₃ N ₇ O ₅ 618
42	CH ₃		C ₃₃ H ₄₃ N ₇ O ₅ 618
43	CH ₃		C ₃₅ H ₄₇ N ₇ O ₅ 646
44	CH ₃		C ₃₅ H ₄₇ N ₇ O ₄ 630
45	CH ₃		C ₃₅ H ₄₉ N ₇ O ₃ 616
46	H		C ₃₄ H ₄₆ N ₈ O ₄ 631
47	CH ₃		C ₃₁ H ₄₁ N ₇ O ₄ 576
48	CH ₃		C ₃₆ H ₄₉ N ₇ O ₅ 661
49	CH ₃		C ₃₃ H ₄₁ N ₉ O ₄ 628
50	CH ₃		C ₂₉ H ₃₇ N ₇ O ₄ 548
51	CH ₃		C ₃₂ H ₄₃ N ₇ O ₃ 604
52	CH ₃		C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O ₄ 547

53	CH ₃		
54	CH ₃		C ₃₂ H ₄₂ N ₈ O ₄ 603
55	CH ₃		C ₃₃ H ₄₄ N ₈ O ₄ 617
56	CH ₃		C ₃₄ H ₄₆ N ₈ O ₅ 647
57	CH ₃		
58	CH ₃		C ₃₄ H ₄₆ N ₆ O ₄ S 663

本明細書に記載のものと同様の方法ならびに当業界で公知の方法によって製造することができるさらに別の化合物には以下のものがある。



および

生物アッセイ

本発明の化合物がソマトスタチン作動薬として作用する能力は、*in vitro*アッセイ (Rens-Domiano et al., Pharmacological Properties of Two Cloned Somatostatin Receptors, Mol. Pharm., 42:28-34(1992)に開示されている；該文献は引用により本明細書に含まれる) によって求めることができる。

受容体発現構築物

*h S S T R 1 ~ 5*についての全長コード配列を含む哺乳動物発現ベクターを以下に記載のように構築した。各種ヒトソマト

スタチン受容体を有するゲノムDNAの断片を、*p c DNA 3* (Invitrogen) の多重クローニング部位に挿入した。使用した断片は、*h S S T R 1*については1.5 kbのPst I - Xmn I 断片、*h S S T R 2*については1.7 kbのBam HI - Hind III 断片、*h S S T R 3*については2.0 kbのNco I - Hind III 断片、*h S S T R 4*については1.4 kbのNhe I - Nde I 断片、*h S S T R 5*については3.2 kbのXho I - Eco RI 断片であった。

トランスフェクション

C H O - K 1 細胞を A T C C (American Type Culture Collection) から入手し、10% ウシ胎仔血清を含む α - M E M で成長させた。リポフェクタミン (lipofectamine) を用いて、5種類全ての h S S T R についての D N A で、細胞を安定にトランスフェクションした。ネオマイシン耐性クローンを選択し、G 4 1 8 を含む培地で維持した ($400 \mu\text{g/mL}$)。

受容体結合アッセイ

トランスフェクションから 72 時間後、1 mM EGTA、5 mM MgCl₂、 $10 \mu\text{g/mL}$ ロイペプチド、 $10 \mu\text{g/mL}$ ペプスタチン、 $200 \mu\text{g/mL}$ バシトラシンおよび 0.5

$\mu\text{g/mL}$ アプロチニンを含む 50 mM トリス-HC1 (pH 7.8) (緩衝液 1) に細胞を回収し、4°C で 7 分間、 $24000 \times g$ で遠心した。ブリンクマンポリトロン (Brinkman Polytron; 2.5, 30 秒に設定) を用いて、緩衝液 1 でペレットを均質化した。ホモジネートを 4°C で 20 分間、 $48000 \times g$ にて遠心した。ペレットを緩衝液 1 で均質化し、膜を放射性リガンド結合アッセイで用いた。最終容量 $200 \mu\text{L}$ にて、25°C で 30 分間、競合するペプチドの存在下または非存在下で、細胞膜 (蛋白約 $10 \mu\text{g}$) を $^{125}\text{I}-\text{Tyrr}^{11}-\text{ソマトスタチン}$ (0.2nM ; 比放射能、 2000Ci/mmole ; NEN) とインキュベーションした。非特異的結合を、 100nM ソマトスタチン存在下で結合した残留放射能と定義した。氷冷 50 mM トリス-HC1 緩衝液 (pH 7.8) を加えることで結合反応を終了させ、氷冷トリス HC1 緩衝液 12mL とともに速やかに濾過し、 γ -シンチレーション分光光度計で結合放射能をカウンティングした (効率 80%)。放射性リガンド結合試験からのデータを用いて、阻害曲線を得た。数学的モデル化プログラム F I T C O M P (National Institutes of Health が後援する P R O P H E T システムから入手) を用いて行った曲

線適合化から IC₅₀ 値を得た。

フォルスコリン刺激 cAMP 蕁積の阻害

cAMP 蕁積試験に使用する細胞を、12 ウェルの培養平板で継代培養した。

COS-7細胞をトランスフェクションしてから72時間後に、実験を行った。ウェルから培地を除去し、0.5 mMのイソブチルメチルキサンチンを含む新鮮な培地500 μLと入れ替えた。細胞を37°Cで20分間インキュベートした。培地を除去し、0.5 mMのイソブチルメチルキサンチンを含み、10 μMのフルスコリンおよび各種濃度の被験化合物を含むかもしくは含まない新鮮な培地500 μLと入れ替えた。細胞を37°Cで30分間インキュベートした。培地を除去し、そのウェルで細胞を1N HCl (500 μL) 中にて超音波処理し、冷凍して、その後のラジオイムノアッセイによるcAMP含有量の測定に供した。サンプルを解凍し、cAMPラジオイムノアッセイ緩衝液で希釈してから、市販のアッセイキット (NEW/DuPont (Wilmington, DE) より) を用いて、cAMP含有量の分析を行った。

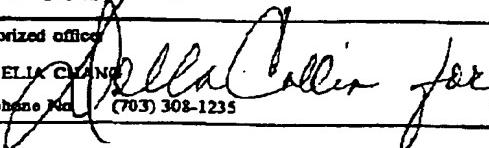
成長ホルモン放出の阻害

ラット下垂体前葉細胞の一次培養物からの成長ホルモン分泌

の放出を定量することで、各種化合物の機能的活性を評価した。ハンクス液中0.2%コラグナーゼおよび0.2%ヒアルロニダーゼによる酵素消化によって、細胞をラット下垂体から分離した。その細胞を培地に懸濁させ、濃度を細胞1.5 × 10⁵ 個/mLに調節し、その懸濁液1.0 mLを24ウェルトレイの各ウェルに入れた。加湿5%CO₂-95%空気雰囲気中37°Cで3~4日間、細胞を維持した。培地の構成は、0.37%NaHCO₃、10%ウマ血清、2.5%ウシ胎仔血清、1%非必須アミノ酸、1%グルタミン、1%ナイスタチンおよび0.1%ゲンタマイシンを含むダルベッコの調製イーグル培地とした。化合物のG H放出阻害能力についての試験を行う前に、実験開始の1.5時間前に2回、開始の直前に1回、25 mM Hepes (pH 7.4) を含む上記の培地で細胞を洗浄した。新鮮な培地1 mLに入った本発明の化合物を各ウェルに加え、それを37°Cで15分間インキュベートすることで、該化合物についての試験を4連で行った。インキュベーション後、培地を取り、2000 gで15分間遠心することで、細胞残滓を除去した。上清液を取り、ラジオイムノアッセイにより、G Hについてのアッセイを行った。

本発明の化合物は、約 30 pM～約 3 μM の IC₅₀ で、ソマトスタチンの受容体への結合を阻害することが認められた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US98/06488
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :Please See Extra Sheet US CL :Please See Extra Sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Extra Sheet.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS-structure APS-image dialog—somatostatin agonists		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4,242,347 A (HUEBNER) 30 December 1980, see entire document.	1-22
A	US, 4,310,518 A (FREIDINGER ET AL) 12 January 1982, see entire document.	1-22
A	US, 5,360,807 A (JANSSENS ET AL) 01 November 1994, see entire document.	1-22
A	Chem. abstr., Vol. 119, No. 23, 06 December 1993 (Columbus, OH, USA), page 69, column 1, the abstract No. 241372d, CAVANAK, Thomas et al. "Treating breast cancer with somatostatin analogs' Pat. Specif. (Aust.)	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'B' earlier document published on or after the international filing date 'C' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reasons (as specified) 'D' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'E' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 05 JUNE 1998	Date of mailing of the international search report 30 JUL 1998!	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  CELIA CHANG Telephone No. (703) 308-1235	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US98/06488

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A.P	Chem. abstr. Vol. 128, No. 2, 12 January 1998 (Columbus, OH, USA), page 386, column 1 the abstract No. 13436h, MACCOSS, M. et al. 'Preparation of tryptophan urea derivatives as tachykinin receptor antagonists' Brit UK Pat Appl. GB 2,311,532, 06 June 1996.	1-22
A.E	Chem. abstr. Vol. 128, No. 19, 11 May 1998, (Columbus OH USA) page 604, the abstract No. 230701v, RUDOLF, K. et al. Preparation of varied amino acids as calcitonin gene related peptide antagonists in pharmaceutical compositions. Gen. Offen. DE 19,636,623, 10 September 1996.	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US98/06488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
IPC (6):

IPC6-A61K 31/395; 31/40; 31/41; 31/42; 31/44; 31/47; 31/55; 31/403; 31/415; 31/445;
C07D 205/02; 209/8; 209/18; 401/14; 403/14; 498/16; 513/16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

514/210, 212, 304, 307, 318, 320, 321, 322, 323, 337, 338, 339, 361, 375, 379, 397, 398, 399, 413, 414,
415;
540/596, 602, 603;
546/125, 133, 146, 193, 198, 199, 210, 270, 271, 273;
548/127, 217, 241, 256, 304.7, 305.1, 306.1, 306.4, 465, 950

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

514/210, 212, 304, 307, 318, 320, 321, 322, 323, 337, 338, 339, 361, 375, 379, 397, 398, 399, 413, 414,
415;
540/596, 602, 603;
546/125, 133, 146, 193, 198, 199, 210, 270, 271, 273;
548/127, 217, 241, 256, 304.7, 305.1, 306.1, 306.4, 465, 950

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	25/04
	25/24		25/24
	27/02		27/02
	35/00		35/00
	43/00		43/00
		1 1 1	1 1 1
C 0 7 D	413/14	C 0 7 D	413/14
	417/14		417/14
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU		
(72) 発明者	パツチエット, アーサー・エイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	パステルナーク, アレキサンダー アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	バーク, スコット アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	チエン, メン・シン アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	ジョンストン, ディビッド アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	チャップマン, ケビン アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		

(72)発明者 ナーグンド, ラビ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 タタ, ジエイムズ・アール
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 クオ, リヤンチン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

This Page Blank (uspiu)